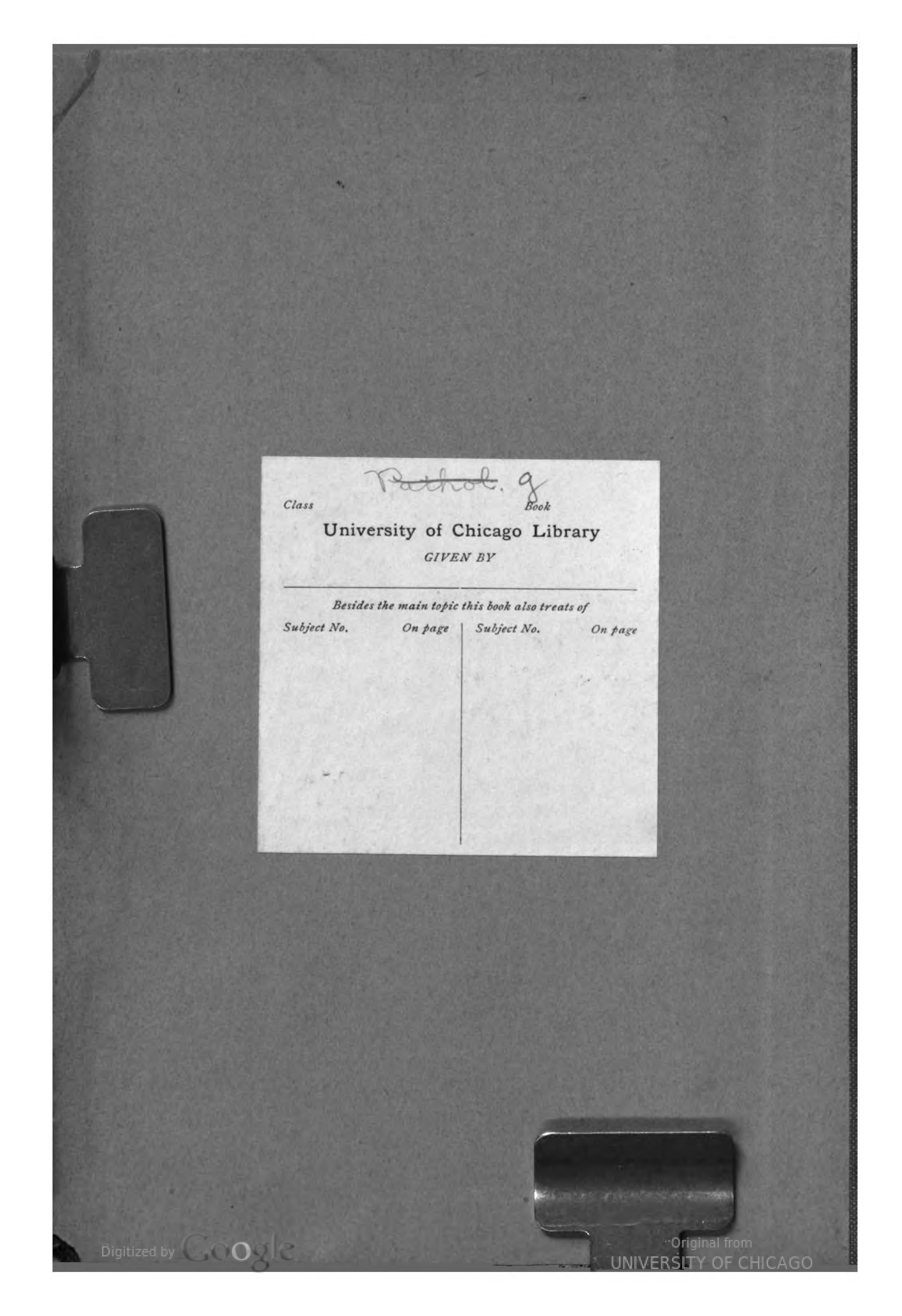
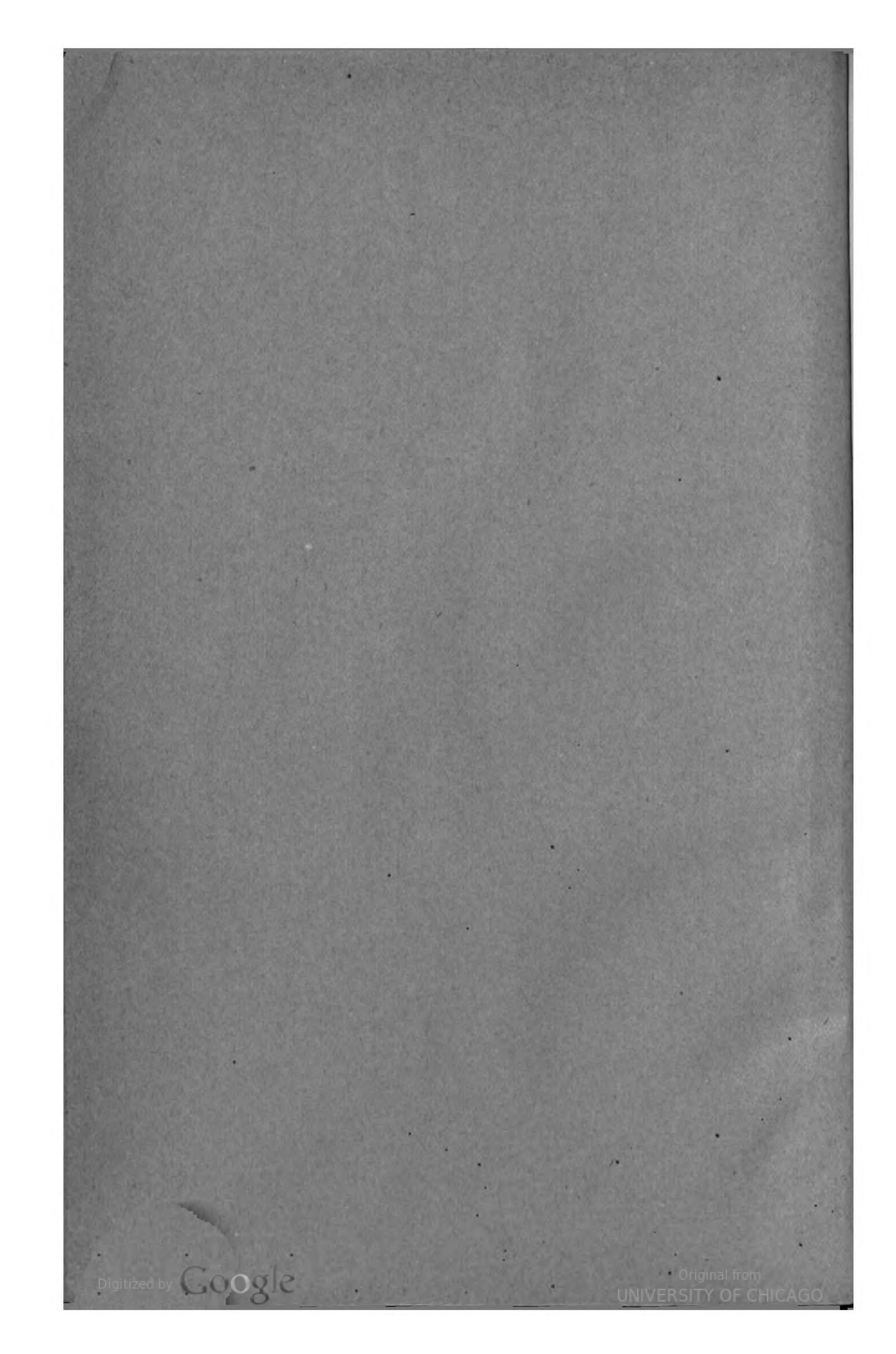




ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. v. EISELSBERG,
PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. M. LÖWIT, PROF. E. LUDWIG,
PROF. E. NEUSSER, PROF. R. PALTAUF, PROF. A. v. ROSTHORN,
PROF. L. v. SCHRÖTTER, PROF. A. WEICHSELBAUM UND
PROF. A. WÖLFLER.

(REDAKTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXV. BAND (NEUE FOLGE V. BAND), JAHRGANG 1904.

ABTEILUNG

FÜR

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

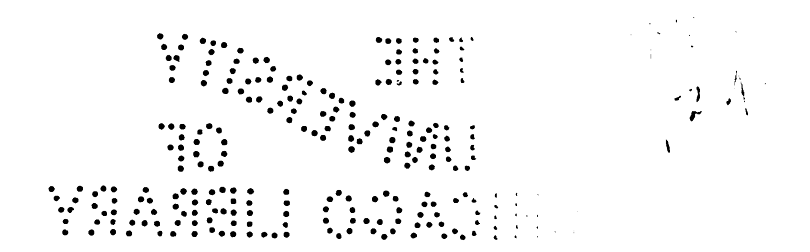
UND

VERWANDTE DISZIPLINEN.

MIT 21 TAFELN UND 54 ABBILDUNGEN UND 18 TABELLEN IM TEXTE.



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER,
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER.
1904.





DRUCK VON FRIEDRICH JASPER IN WIEN.

INHALT.



(Aus dem pathologisch-anatomischen Institute des k. k. Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Weichselbaum].)

Beiträge zur pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen.

Von

Dr. J. Erdheim.

(Hierzu Tafel I—III.)

Bei früheren Arbeiten über die Epithelkörperchen des Menschen ergaben sich mir eine Reihe von zum Teil mehr zufälligen Befunden, deren Verwertung mir dort wegen ihrer pathologischen Natur nicht am Platze erschien. Dieselben sollen im folgenden eine selbständige Besprechung erfahren.

Bevor wir aber auf die Beschreibung derselben eingehen, sollen für den vorwiegend auf dem in neuerer Zeit bearbeiteten Gebiete nicht Bewanderten einige Worte über die normalen Verhältnisse des Epithelkörperchens vorausgeschickt werden.

Mit dem Namen Epithelkörperchen oder Glandula parathyreoidea bezeichnet man gewisse rudimentäre Organe, welche branchiogenen Ursprungs sind. Beim Menschen sind es in der Regel vier an der Zahl, jedes beim Erwachsenen ungefähr 8 *mm* lang und 5 *mm* breit. Sie liegen gewöhnlich je zwei auf jeder Körperseite. Man unterscheidet zwei obere Epithelkörperchen (diese stammen aus der vierten Schlundtasche), welche an der hinteren Fläche jedes Schilddrüsenseitenlappens, und zwei untere (diese stammen aus der dritten Schlundtasche), welche beiderseits unterhalb der Schilddrüse zu liegen pflegen. Mikroskopisch bestehen sie aus eigentümlichen, hellen Epithelzellen (bei *a* in den Fig. 2, 5 und 7). Dieselben sind zu einer kompakten Masse aneinandergefügt, die nur durch die zahlreichen eintretenden Blutgefäße (Fig. 3 *a*) vielfach zerklüftet wird. Bildung sekretführender, allseits geschlossener Drüsenbläschen wird im Epithelkörperchen des Menschen erst im späteren Lebensalter beobachtet. Ein Ausführungsgang

fehlt stets. Die funktionelle Bedeutung dieser kleinen Gebilde ist noch nicht ganz klargelegt, doch scheint es sicher zu sein, daß ihnen im Haushalt des Organismus eine gewisse Rolle zukommt. Darnach wären die Epithelkörperchen Gebilde vom Typus der sogenannten Blutdrüsen oder Drüsen ohne Ausführungsgang. (Genaueres über diesen Gegenstand ist im Sammelreferate *Kohns* nachzulesen. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklung. 1899, 2. Abt., Bd. IX, S. 194.)

Nachdem wir wenigstens in groben Umrissen das Wichtigste über das normale Verhalten des menschlichen Epithelkörperchens angedeutet haben, wollen wir über einige pathologische Veränderungen derselben berichten, die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten. Es sei vorausgeschickt, daß die Epithelkörperchen (des Menschen wenigstens) zu pathologischen Prozessen sehr wenig neigen. Die Ausbeute nach dieser Richtung war, trotz eines reichlichen Untersuchungsmateriales, eine geringe.

Wir nennen zunächst die Lageanomalien. Es ist bekannt, daß bei manchen Tieren das obere Epithelkörperchen im Schilddrüsenseitenlappen vollkommen eingeschlossen liegen kann oder nur mit einem geringen Teile seiner Oberfläche aus der Schilddrüse hervorragt (daher auch inneres Epithelkörperchen genannt). Beim Menschen liegen die Epithelkörperchen stets flach der Schilddrüse an und sind mit ihr nur durch lockeres Bindegewebe verbunden. In einigen Fällen sahen wir jedoch das obere Epithelkörperchen keilförmig in die Schilddrüse eingelassen. Einmal sahen wir (bei einem elf Monate alten Kinde) das kugelig gestaltete obere Epithelkörperchen ganz genau wie beim Tier fast vollständig in der Schilddrüse liegen, wobei nur ein geringer Teil seiner Oberfläche vom Schilddrüsengewebe unbedeckt blieb. Ein solches inneres Epithelkörperchen ist beim Menschen selten und wurde bereits von *Schaper* beschrieben (Archiv für mikroskopische Anatomie. 1895). Dieses Vorkommnis verdient insoferne Interesse, als aus einem solchen inneren Epithelkörperchen ein Tumor hervorgehen könnte, der dann innerhalb der Schilddrüse sich entwickeln müßte. Von den zwei bisher bekannt gewordenen Epithelkörperchentumoren lag auch tatsächlich einer in der Schilddrüse.

Außer in die Schilddrüse kann ein Epithelkörperchen auch in die Thymus hinein versprengt sein. Es betrifft dieses Vorkommnis das untere Epithelkörperchen, welches schon unter normalen Verhältnissen häufig an der Thymusspitze liegt. Zweimal sahen wir jedoch ein unteres Epithelkörperchen, welches tief ins Thymusgewebe hineingeraten war und beide Male war es im Vergleich mit den anderen ungewöhnlich klein (einmal nur 0·15 *mm*).



Blutstauung. Bei zu Blutstauung führenden Störungen des Zirkulationsapparates (Herzerkrankungen) haben wir wiederholt auch im Epithelkörperchen eine mächtige Stauung beobachtet. Dieselbe fällt schon makroskopisch durch eine deutliche Vergrößerung und dunkelrote Farbe der Epithelkörperchen auf. Mikroskopisch sind sämtliche Gefäße strotzend mit Blut gefüllt, wobei der beträchtliche Gefäßreichtum dieser kleinen Gebilde ganz besonders zum Ausdruck gelangt.

Leukämische Infiltration. Bei einer 52jährigen, an akuter Leukämie verstorbenen Frau fielen sämtliche Epithelkörperchen durch eine Vergrößerung, zumindest auf das Doppelte des normalen Volumens, ferner durch ihre auffallend lichte Färbung und derbere Beschaffenheit auf. Mikroskopisch erwiesen sich alle vier Epithelkörperchen hochgradig leukämisch infiltriert. Die sonst schmalen Bindegewebssepta sind stark verbreitert und von einkernigen Zellen durchsetzt. Diese haben ein spärliches, gut färbbares Protoplasma und einen großen, dunklen Kern und lassen sich daher leicht von den Epithelkörperchenzellen unterscheiden. Die leukämische Infiltration ist nicht gleichmäßig verteilt. So gibt es große Partien, die ausschließlich aus stark infiltriertem Bindegewebe bestehen, in denen nirgends Epithelkörperchenzellen zu sehen sind, während andere Teile das Bild des normalen Epithelkörperchens darbieten.

Bakterienembolie. Bei einem 13jährigen Knaben, welcher an Pyämie nach Otitis verstorben war, wurden drei Epithelkörperchen mikroskopisch untersucht. Eines davon enthält einige kleine Arterien, deren Lumen mit dichtgedrängten Kokken ganz angefüllt ist. Doch muß diese Bakterienembolie recht jungen Datums gewesen sein, da man noch keine Abszeßbildung, sondern bloß an einer kleinen Stelle in der Nähe eines Bakterienembolus Kernzerfall der Epithelkörperchenzellen sieht.

Krebsmetastase. In einem Falle von lange bestehendem und zweimal rezidiviertem Mammakarzinom fanden sich bei der Sektion ungewöhnlich viele Metastasen in den Pleuren, der Leber und Schilddrüse, den Nieren und in den meisten Knochen. Dieser Umstand legte die Frage nahe, ob die Epithelkörperchen in einem solchen Falle nicht ebenfalls Sitz von Metastasen sind. Schon bei der makroskopischen Präparation sah man im rechten oberen Epithelkörperchen, welches die gewöhnliche rotbraune Farbe hatte, zwei weiße Knoten sitzen. Dieselben erwiesen sich histologisch als Metastasen des Mammakarzinoms. Die Krebszellen saßen in größeren Verbänden mitten im Epithelkörperchen und unterschieden sich von letzterem durch ihre



bedeutende Größe und ihr intensiv rot gefärbtes Protoplasma. Die Metastasen verdrängen das Epithelkörperchengewebe entweder zur Seite oder schließen ganze Gruppen von Epithelkörperchenzellen in sich ein, wobei letztere stets kleiner waren und auffallend dunklere Kerne besaßen als an anderen, nicht komprimierten Stellen.

Retentionscysten des Epithelkörperchens. Es ist bekannt, daß im Epithelkörperchen des Menschen sowohl hohle Drüsenbläschen, als auch kleinere Zystchen vorkommen können. Auf das makroskopische Aussehen der Epithelkörperchen haben diese Gebilde in der Regel keinen Einfluß, da sie mikroskopisch klein sind. In seltenen Fällen können jedoch diese Zystchen durch Sekretretention eine so bedeutende Vergrößerung erfahren, daß man sie schon makroskopisch sieht. So hat *Schaper* (l. c.) beim Schaf ein Zystom des Epithelkörperchens beschrieben. Beim Menschen wurde es bisher noch nicht gesehen. Wir hatten Gelegenheit, bei einer 83jährigen Frau an Stelle des linken unteren Epithelkörperchens ein zystisches Gebilde zu finden, welches etwas größer als ein Epithelkörperchen war. Mikroskopisch sah man mehrere miteinander kommunizierende Zysten, die mit einem ganz platten, nur stellenweise etwas höheren Epithel ausgekleidet waren und einen körnig geronnenen Inhalt aufwiesen. Auf der einen Seite lag dem Zystom halbmondförmig der komprimierte und verzerrte Rest des Epithelkörperchens an.

Akzessorische Epithelkörperchen kommen beim Menschen vor. Wir konnten in einem Falle außer den vier normalen sogar noch acht akzessorische Epithelkörperchen nachweisen. Wir beabsichtigen, auf diese Befunde an anderem Orte näher einzugehen.

Adenome: Es sind bisher zwei Fälle von Adenom des Epithelkörperchens beim Menschen gesehen worden; der eine wurde von *Benjamins* (Zieglers Beiträge. 1902), der andere von uns (Zieglers Beiträge. 1903) beschrieben.

Hämorrhagien des Epithelkörperchens.

Wir wollen aus mehreren Gründen etwas länger bei diesem verweilen. Ihr Vorkommen muß nämlich als nicht ganz selten, wenn auch nicht gerade als häufig bezeichnet werden. Trotzdem wurden sie bisher noch nirgends beschrieben. Die Ausdehnung der Blutungen kann ferner eine so bedeutende sein, daß sie für die Funktion des Organes (eine solche vorausgesetzt) nicht ganz gleichgültig sein können. Und schließlich ist der Verlauf des Heilungsprozesses kein ganz gewöhnlicher. Die Hämorrhagien heilen nämlich im Epithel-



körperchen nicht in Form einer Narbe aus, sondern kapseln sich in einer ganz eigentümlichen Weise ab. Dieser Verlauf muß nach unseren Präparaten als für dieses Organ typisch bezeichnet werden.

Es liegen uns acht diesbezügliche Fälle vor, bei denen zusammen 15 Epithelkörperchen mit Hämorrhagien gefunden wurden. eine Zahl, die in Anbetracht dessen, daß die Blutung im Epithelkörperchen kein alltägliches Vorkommnis ist, nicht als gering bezeichnet werden kann. Unsere Fälle bieten uns sämtliche Stadien des Heilungsprozesses dar, so daß wir über denselben ins Klare kommen konnten. Dabei kam uns insbesondere auch der Umstand zustatten. daß uns alle im folgenden beschriebenen Epithelkörperchen, mit Ausnahme eines einzigen, in vollständigen Serien vorlagen.

Fall 1.

Neugeborenes Kind, gestorben an intrauteriner Asphyxie. Bei der Sektion fanden sich Hämorrhagien an Pleura, Perikard, Thymus, Schilddrüse und Nierenbecken.

Es wurden durch makroskopische Präparation das rechte obere und beide unteren Epithelkörperchen gewonnen, während das linke obere der Präparation entging. Schon makroskopisch fiel die ungewöhnlich rote Farbe. insbesondere des rechten oberen Epithelkörperchens, auf.

Mikroskopischer Befund: 1. Rechtes oberes Epithelkörperchen: Das Bindegewebe um das Epithelkörperchen ist an einer Stelle von einer großen Menge roter Blutkörperchen durchsetzt (Fig. 1 *a*), so daß die Bindegewebskerne, die sonst wohlerhalten sind, weit auseinander zu liegen kommen. Das Epithelkörperchengewebe selbst ist aus hellen Zellen mit scharfen Zellgrenzen und fast ungefärbtem Protoplasma zusammengesetzt. Diese Epithelzellen sind zu unregelmäßigen Balken angeordnet (Fig. 1 *b*, *b*), die vielfach miteinander in Verbindung stehen *(c)*.

Unter normalen Verhältnissen liegen in den Zwischenräumen zwischen den Epithelzellbalken die zahlreichen zartwandigen Gefäße. Dabei pflegt das Endothel der Gefäße entweder die Epithelzellen unmittelbar zu berühren oder es schiebt sich zwischen Gefäßendothel und Epithelbalken eine dünne Lage adventitiellen Bindegewebes, was insbesondere bei den größeren Gefäßen der Fall ist. Ganz anders verhalten sich die Zwischenräume zwischen den Epithelzellbalken in unserem Falle. Zunächst fällt es auf, daß diese Zwischenräume auffallend breit sind (Fig. 1 *d*, *d*). Ferner sieht man in denselben zwar oft ein blutführendes Gefäß *(e)*, jedoch liegt zwischen demselben und den Epithelbalken stets eine beträchtliche Menge roter Blutkörperchen *(f)* mit spärlichen weißen Blutzellen *(g)* untermischt. Es fanden somit allenthalben im Epithelkörperchen perivaskuläre Hämorrhagien statt, wobei das ausgetretene Blut die Gefäße oft stark komprimierte *(h)*. Die Wand dieser Gefäße besteht aus einer Lage Endothelzellen, der nach außen eine dünne Lage Bindegewebes folgen kann. Diejenigen Stellen im Schnitte *(i)*, wo zwischen zwei Epithelbalken bloß ausgetretene Blutkörperchen, aber keine Gefäße sich finden, sind so zu er-



klären, daß hier bloß der breite, aus roten Blutkörperchen bestehende und das Gefäß umgebende Mantel vom Schnitte getroffen wurde, während das dazugehörige Gefäß in einen anderen Schnitt fiel.

2. Auch in den beiden unteren Epithelkörperchen fanden sich Hämorrhagien, jedoch in viel geringerem Grade. Sie betrafen hier nicht das ganze Organ, sondern nur einen Teil desselben. Außer den rein perivaskulären Hämorrhagien finden sich Blutaustritte im eigentlichen Parenchym. Dabei wühlt sich das Blut zwischen die Epithelzellen (Fig. 2 *b*, *b*) hinein und trennt einzelne von ihnen *(c)* oder Gruppen derselben *(d)* aus dem Verbande los. Von einer scharfen Grenze zwischen ausgetretenem Blute und Epithelzellen, wie dies bei den perivaskulären Hämorrhagien der Fall war, ist hier nichts zu sehen (Fig. 2), da sowohl rote Blutkörperchen zwischen den Epithelzellen als auch Epithelzellen unregelmäßig zwischen den roten Blutkörperchen liegen.

In keinem der drei Epithelkörperchen finden sich Zeichen von Nekrose infolge der Gewebszertrümmerung durch die Hämorrhagien, ebensowenig Anzeichen von Zerfall und von Abfuhr der roten Blutkörperchen. Die Hämorrhagien sind demnach ganz frisch.

Fall 2.

Mädchen, einen Monat zehn Tage alt, gestorben an Furunkulose und Bronchitis. Es wurde nur ein Epithelkörperchen histologisch untersucht; dasselbe war schon makroskopisch deutlich kirschrot gefleckt.

Mikroskopischer Befund: Was an diesem Epithelkörperchen sofort in die Augen springt, das sind große, buchtige, miteinander in Verbindung stehende Räume, welche in ihrer Gesamtheit fast die Hälfte des Epithelkörperchens einnehmen (Fig. 3 b_1, b_2, b_3). Sie sitzen mit Vorliebe an der Peripherie des Organes (Fig. 3). Der Inhalt dieser Räume erweist sich bei starker Vergrößerung als bestehend aus dichtgedrängten, sich oft abplattenden roten Blutkörperchen (b_1), die Eosin gleichmäßig aufnehmen und scharfe Grenzen aufweisen. Mitten unter die roten sind in geringer Menge auch weiße Blutzellen eingestreut (b_2), von denen ein Teil insbesondere dadurch auffällt, daß ihre Protoplasmaleiber mit verschieden großen, braunen und glänzenden Pigmentkörnchen ganz erfüllt sind (b_3). Die großen, mit Blut erfüllten Räume zeigen überall gegen das Epithelkörperchengewebe eine glatte und scharfe Grenze (Fig. 3 und 4). Die Blutkörperchen liegen überall den Epithelzellen unmittelbar an. Auch bei Immersion konnte nirgends in der Serie zwischen beiden ein Endothellager gefunden werden. Ebensowenig gelang es, eine offene Verbindung zwischen diesen Bluträumen und Blutgefäßen nachzuweisen.

Dort, wo der Inhalt der Räume das Epithelkörperchengewebe berührt, sieht man, wie die in der vordersten Reihe stehenden Epithelzellen (die sonst polygonal sind und ohne gesetzmäßige Anordnung liegen) hier eine kubische Form annehmen und sich nach Art eines Wandepithels zu einer regelmäßigen, einschichtigen Lage anordnen (Fig. 4 *a*). An diese einschichtige Lage schließen sich unmittelbar die anderen Epithelzellen an, doch zeigen diese weder in ihrer Form noch in ihrer gegenseitigen Lagerung irgendeine Regelmäßigkeit. Dort, wo die einschichtige, aus



kubischen Zellen bestehende Zellage nach außen nicht wieder an Epithelzellen, sondern an Bindegewebe grenzt, entsteht vollkommen das Bild einer Zystenwand (Fig. 4 *a*). Daß jedoch in der Tat eine solche nicht vorliegt, erhellt daraus, daß diese eigentümliche regelmäßige Zellanordnung an den meisten Stellen, wo die Blutkörperchenmasse das Epithel berührt, nicht zu sehen ist, vielmehr das Epithelkörperchenparenchym das regellose Zellmosaik darbietet (Fig. 4 *b*).

Außer in den Bluträumen selbst sind nirgends pigmentführende Zellen zu sehen.

Wir sehen also in diesem Falle, wenn wir ihn mit dem ersten vergleichen, wie sich die Parenchymblutungen zu glattwandig begrenzten, blutgefüllten Räumen umgestalteten und wie sich an den Leukocyten die ersten Zeichen der Pigmentabfuhr kundgeben.

Fall 3.

Zwei Monate altes, stark abgemagertes Kind. Nicht obduziert. In diesem Falle wurde die Schilddrüse von den Arteriae thyreoideae superiores et inferiores aus mit Karmingelatine injiziert. Dabei injizierten sich auch die Epithelkörperchen, von denen diesmal drei gefunden wurden. Eines davon wies Hämorrhagien auf.

Mikroskopisch sind die Blutungen durchschnittlich kleiner als im zweiten Falle und bilden nicht mehr buchtige, miteinander kommunizierende Räume. Sie stehen vielmehr isoliert, wenn auch noch dicht nebeneinander und nähern sich mehr der Kugelform. Auch hier besteht der Inhalt der Räume aus dicht gedrängten, gut gefärbten und scharf begrenzten roten Blutkörperchen, zwischen die pigmentführende Leukocyten eingestreut sind. Die Anordnung der am Rande der Hämorrhagie befindlichen Epithelzellen zu einem zusammenhängenden Lager ist nur stellenweise zu sehen. Im Bindegewebe des Epithelkörperchens ist hie und da schon Pigment abgelagert.

Um die Natur des Pigmentes festzustellen, wurde die Eisenreaktion (Berlinerblau) angestellt. Dieselbe fiel positiv aus.

Um ferner eine vielleicht sehr dünne Bindegewebslage zwischen dem Inhalte der Bluträume und den Epithelzellen eventuell sichtbar zu machen, wurde auch nach *van Gieson* gefärbt, wobei ja das Bindegewebe durch eine grellrote Farbe gewöhnlich stark hervorsticht. Es konnte aber auch mit dieser Färbung nichts von Bindegewebe um die Bluträume wahrgenommen werden. Man sah vielmehr deutlich, wie den Epithelzellen, deren Grenze sehr scharf hervortrat, die roten Blutkörperchen unmittelbar anlagen.

Endlich war in diesem Falle die Gefäßinjektion sehr lehrreich. Während nämlich die rote Injektionsmasse in den Gefäßen des Epithelkörperchens zu sehen war, fand sich dieselbe nirgends in den Bluträumen vor, ein sicherer Beweis dafür, daß eine Kommunikation derselben mit Blutgefäßen in diesem Stadium bereits fehlt.

Fall 4.

Kräftig entwickelter, zwei Monate sieben Tage alter Knabe. Gestorben an Otitis, Meningitis und Lobulärpneumonie.



In diesem Falle wurde nicht nach den Epithelkörperchen gesucht. Es wurde bloß Schilddrüsengewebe fixiert und nur zufällig fand sich in einem der Schnitte (*Flemming*-Safranin) ein Epithelkörperchen, das außen am Schilddrüsengewebe anlag. Das Epithelkörperchen weist mehrere Hämorrhagien auf.

Mikroskopisch liegen die Blutungen fast alle in der Peripherie des Epithelkörperchens (Fig. 5 *b*) und wölben zum Teile dessen Oberfläche (*c*) vor. Ihre Form ist fast durchwegs kugelig (Fig. 5 *b*), ihre Größe ungefähr gleich der im vorhergehenden Falle. Der Inhalt der Hohlräume besteht aus dicht gedrängten roten Blutkörperchen (*b*) neben pigmentführenden Leukocyten. Hie und da auch Pigment im Bindegewebe des Epithelkörperchens (Fig. 5 *d*).

Die Grenze zwischen der Blutungsmasse und Epithelkörperchenparenchym ist eine glatte und sehr scharfe. Die der Hämorrhagie zunächst liegenden Epithelzellen sind sehr oft, wenn auch nicht überall, hochzylindrisch (Fig. 5 *e*) und bilden ein ein- bis zweischichtiges Lager, das stellenweise einer epithelialen Zystenauskleidung sehr ähnlich ist (Fig. 5). Doch fehlt diese regelmäßige Zellage an manchen Stellen ganz und dann grenzt gewöhnliches, regellos gebautes Epithelkörperchengewebe an die Hämorrhagie (Fig. 5 *f*, *f*).

Fall 5.

Drei Monate altes Kind. Keine Obduktion. Alle vier Epithelkörperchen wurden durch makroskopische Präparation erhalten. Sie lagen an der hinteren Schilddrüsenfläche, waren blaßbraun gefärbt und ganz durchscheinend. Sie hatten alle die Gestalt einer Linse und lagen mit einer der beiden Flächen platt der Schilddrüse an. Längs der Kante dieser linsenförmigen Gebilde sah man makroskopisch kleinste rote Flecke, die nur in bezug auf ihre Menge variierten, aber in keinem der vier Epithelkörperchen fehlten.

Mikroskopischer Befund: Die Zahl und Größe der Hämorrhagien wechselt in den einzelnen Epithelkörperchen sehr stark. Sie haben stets eine kugelige Gestalt (Fig. 6 *a*, *a*) und liegen weiter auseinander als in den bisherigen Fällen (Fig. 6). Sie liegen vorzugsweise, wenn auch nicht ausschließlich, in der Peripherie der Epithelkörperchen (Fig. 6) und wölben zum Teile deutlich seine Oberfläche vor (Fig. 6 *b*, *b*). Der Inhalt dieser kugeligen Räume gleicht ganz dem in den früheren Fällen. Die der Hämorrhagie zunächst liegenden Zellen sind klein (*c*), bilden meist kein regelmäßiges Lager; ihre Kerne, die dunkler sind als gewöhnlich, stehen dichter beisammen (*c*). Nur stellenweise enthalten diese Epithelzellen, wenn ihr Protoplasma etwas reichlicher ist, Pigmentkörnchen. Auch im Bindegewebe des Epithelkörperchens ist bereits in nennenswerter Menge Pigment abgelagert (Fig. 6 *d*). Dem einen der Epithelkörperchen liegt ein Thymusläppchen an, in dem sich ebenfalls reichlich Pigment findet.

Einzelne am Rande liegende Hämorrhagien sind ganz klein, so daß sie nur einige wenige rote Blutkörperchen enthalten (Fig. 6 e_1, e_2). Trotzdem fallen sie schon bei schwacher Vergrößerung auf, da sie, ähnlich wie die großen Blutungen, von kleinen, dicht stehenden Epithelzellen mit dunklen Kernen umgeben sind (e_1).



Fall 6.

Drei Monate altes Kind. Keine Obduktion. Aus dem Befunde an den Halsorganen ist das Fehlen des linken Schilddrüsenlappens zu erwähnen. Durch makroskopische Präparation wurden sämtliche vier Epithelkörperchen gewonnen. Jedoch fanden sich Hämorrhagien nur in den beiden oberen.

Mikroskopischer Befund: In dem einen der Epithelkörperchen waren die Hämorrhagien etwa 12—15 an der Zahl, im anderen etwas reichlicher. Im Vergleiche mit den bisherigen Fällen sind die Blutungen bereits recht klein. Alle haben eine unregelmäßig kugelige Gestalt, liegen weit auseinander und höchstens eine bis drei im Schnitte. Die Grenze der Hämorrhagie gegen das Parenchym ist glatt und scharf (Fig. 7), oft genau kreisförmig. Die erste, seltener auch die zweite Zellreihe um die Blutungen ist zylindrisch und zu einer Art epithelialer Wandauskleidung angeordnet (Fig. 7 *b*). Diese der Hämorrhagie unmittelbar anliegenden Zellen sind klein und ihre dunklen Kerne liegen enger beisammen als gewöhnlich (Fig. 7 *c*).

Der Inhalt dieser kleinen kugeligen Räume ist ein mannigfaltiger. Zunächst kann derselbe ausschließlich aus roten Blutkörperchen bestehen. Dieselben haben bereits eine eckige oder zackige Gestalt, färben sich aber noch gut mit Eosin.

In anderen Hohlräumen sieht man die roten Blutkörperchen in viel geringerer Anzahl. Sie liegen infolgedessen nicht mehr dicht beisammen und füllen das Lumen des Hohlraumes nicht ganz aus. Zwischen den roten finden sich auch pigmentbeladene weiße Blutkörperchen, die stets einkernig sind. Zwischen den Blutzellen verlaufen feine Fäden eines Fibrinnetzes (Fig. 7 *d*), in dessen Maschen eigentlich die Blutkörperchen untergebracht sind.

In wieder anderen Hohlräumen befinden sich die Leukocyten mit und ohne Pigment in der Majorität (Fig. 7 *e*, *e*), während die roten Blutkörperchen nur noch in ganz vereinzelten Exemplaren vorliegen, die überdies Eosin nur in geringem Maße aufnehmen und eine schwach sichtbare Begrenzungslinie aufweisen (Fig. 7 *f*, *f*). Sie ähneln daher den sogenannten Blutschatten.

Aber auch diese veränderten roten Blutkörperchen können verschwinden, und es enthält dann der Hohlraum, der überdies immer kleiner wird, nur pigmentführende Zellen.

Zugleich findet sich im Bindegewebe des Epithelkörperchens, namentlich um die Blutgefäße herum, reichlich Pigment abgelagert.

Bemerkenswert ist es, daß ein das rechte untere Epithelkörperchen begleitendes Thymusläppchen in seinen zentralen Partien ebenfalls viele pigmentführende Zellen aufweist.

In diesem Falle haben wir es somit mit Hämorrhagien zu tun, die in ihrem Heilungsvorgange bereits weit vorgeschritten sind, wobei die Stadien dieses Vorganges bei den einzelnen Hämorrhagien in ein und demselben Epithelkörperchen verschieden sind.

Fall 7.

Kachektisches und aufs äußerste abgemagertes, 13 Monate altes Mädchen. Gesichtsausdruck kretinistisch. Bei der Sektion fand sich von



der Schilddrüse keine Spur. Die Organe waren hochgradig anämisch. Lobulärpneumonische Herde und beträchtliche Blähung der Gedärme.

Mikroskopischer Befund: Gelegentlich der Publikation dieses Falles wurde schon früher in aller Kürze auch darüber berichtet, daß sich hier in zweien der Epithelkörperchen Hämorrhagien fanden, während die beiden anderen keine solchen aufwiesen.[1]) Wir können uns auch jetzt ganz kurz fassen, da hier die Verhältnisse fast vollkommen denen des Falles 5 gleichen. Es bestehen nur folgende Unterschiede, die hier auf ein Vorgeschrittensein der Reparationsvorgänge hindeuten. Die kugeligen Hämorrhagien sind fast durchwegs klein und stehen in großen Abständen voneinander. Größere Blutungen sind nur vereinzelt anzutreffen. Ferner sieht man im Bindegewebe des Epithelkörperchens, namentlich um die Gefäße herum, bedeutende Mengen eines grobscholligen, gelbbraunen Pigmentes, das die Eisenreaktion gibt. In allen anderen Punkten bestanden die gleichen Verhältnisse wie beim Falle 5.

Die bisherigen sieben Fälle betreffen ausschließlich Kinder, und zwar vom Neugeborenen bis zum 13. Lebensmonate. Unter den zahlreichen von uns untersuchten Epithelkörperchen Erwachsener hatten wir nur ein einziges Mal Gelegenheit, eine Blutung im Epithelkörperchen zu finden. Es ist der folgende

Fall 8.

54jähriger Mann, gestorben an vorgeschrittener Lungentuberkulose. Es wurden alle vier Epithelkörperchen herauspräpariert. Hämorrhagien fanden sich nur im linken oberen, wo sie so groß waren, daß sie schon makroskopisch mit Leichtigkeit gesehen werden konnten.

Der mikroskopische Befund weicht zum Teile von dem in den bisherigen Fällen ab, darum sei er hier etwas genauer wiedergegeben. Das Gebiet, in welchem sich die Blutungen finden (Fig. 8 *a*), sitzt exzentrisch im Epithelkörperchen und besitzt annähernd Kugelgestalt. Der Durchmesser des Epithelkörperchens beträgt im Schnitte 4 *mm*, davon entfallen 3 *mm* auf das hämorrhagische Gebiet und 1 *mm* auf das relativ unversehrte Epithelkörperchengewebe *(b)*, welches in Form eines Halbmondes außen dem hämorrhagischen Gebiete anliegt. Dieses wird zum größten Teile von einem großen, vielbuchtigen Raume (Fig. 8 *c*) eingenommen, der mit dicht gedrängten roten Blutkörperchen angefüllt ist *(d)*. Nur stellenweise sind die roten Blutkörperchen zu einer Masse verbacken, in der man die einzelnen Elemente nicht mehr unterscheiden kann. Sonst sind die Blutzellen noch mit sichtbaren Grenzen versehen und gut mit Eosin gefärbt. Die Grenzen dieses Blutraumes gegen das umgebende Epithelkörperchengewebe sind überall scharf (Fig. 8). Zwischen den einzelnen Buchten des Hohlraumes ragen dünne, gefäßführende Bindegewebssepta ins Lumen *(e)*, die beiderseits mit einem dünnen, oft einschichtigen Epithelbelage versehen sind.

Das ganze System dieser mit Blut erfüllten Räume ist von einer mächtigen Schichte kernarmen Narbengewebes *(f, f)* umgeben. Dieses fällt zunächst dadurch auf, daß es ungemein reich an Pigment ist, welches intrazellulär oder frei im Bindegewebe liegt *(g, g, g)*. Ferner finden sich

[1]) Wiener klinische Wochenschrift. 1901.



in diesem derben Bindegewebe weit auseinanderliegende Haufen von Epithelkörperchenzellen (Fig. 8 *h*), welch letztere erstens viel größer sind als im unversehrten Teile, ferner Pigment in geringer Menge führen und an zahlreichen Stellen rings um eine kleine Hämorrhagie liegen.

Solche kleine Blutungen finden sich auch in dem relativ wenig betroffenen Teile des Epithelkörperchens und verhalten sich hier ganz so, wie wir das früher bei den Kindern gesehen haben. Dementsprechend ist auch hier viel Pigment im Bindegewebe zu sehen *(i)*. Im übrigen besteht dieser Teil des Epithelkörperchens aus kleinen Zellen *(k)* und enthält infolge des schlechten Ernährungszustandes des Individuums wenig Fettzellen *(l)*. Hingegen sind dem Alter entsprechend zahlreiche und große sogenannte oxyphile Zellhaufen zu sehen *(m)*.

* * *

Wenn wir an der Hand der besprochenen Fälle ein Bild der im Epithelkörperchen des Menschen vorkommenden Hämorrhagien zu entwerfen versuchen, so ergibt sich folgendes.

Was die Ätiologie der Blutungen betrifft, so ist dieselbe mit absoluter Sicherheit nur in dem ersten Falle anzugeben. Hier handelte es sich um ein Neugeborenes, welches an intrauteriner Asphyxie zugrunde gegangen war und bei der Sektion in mehreren Organen punktförmige Blutungen aufwies. Darnach steht es fest, daß bei der Asphyxie der Neugeborenen auch im Epithelkörperchen Blutungen auftreten können. Auch bei den Fällen 2—7 ist es wahrscheinlich, daß die Blutungen dieselbe Ätiologie hatten. Diese sechs Fälle betreffen nämlich Kinder von 1—13 Monaten, und die bei denselben beobachteten Epithelkörperchenblutungen zeigen fast durchwegs im histologischen Bilde um so vorgeschrittenere Heilungsstadien, je älter das betreffende Kind war. Daraus ergibt sich, wie wir glauben, zwanglos die Annahme, daß alle diese Kinder ihre Epithelkörperchenblutungen infolge Asphyxie während der Geburt davontrugen. Für diese Annahme spricht auch noch der Umstand, daß in einigen unserer Fälle neben dem Epithelkörperchen ein Thymusläppchen lag, in welchem sich gleichfalls Pigmentablagerungen fanden. Es läßt sich demnach annehmen, daß hier seinerzeit während der Geburt eine Asphyxie bestand, die zu Blutungen in die Thymus und gewiß auch ins Epithelkörperchen führte. Anamnestische Daten konnten wir leider über diese Kinder nicht erlangen.

Was den Verlauf der Blutung betrifft, so sahen wir im ganz frischen Stadium das ausgetretene Blut entweder diffus im ganzen Organe perivaskulär liegen oder die Blutung hatte sich an zirkumskripten Stellen zwischen die Parenchymzellen eingewühlt und bildete so punktförmige, zunächst noch ganz unscharf begrenzte Hämorrhagien.



In den späteren Stadien fand sich das ausgetretene Blut in großen, glattwandigen und buchtig gestalteten Räumen, die ganz unmittelbar von Epithelzellen begrenzt waren. Zwischen den roten sind auch weiße Blutzellen zu sehen, deren Protaplasma mit Pigment beladen sein kann.

In einem noch späteren Stadium sehen wir die mit Blut erfüllten Räume nicht mehr groß und buchtig, sondern kugelig und kleiner. Sie liegen mit Vorliebe, wenn auch nicht ausschließlich in der Peripherie des Organes. Zugleich findet schon im Bindegewebe die Ablagerung eines eisenhaltigen Pigmentes statt. Die der Blutung direkt anliegenden Epithelzellen können kubisch bis zylindrisch sein und streckenweise eine Art regelmäßigen, ein- bis zweischichtigen Stratums bilden.

Im weiteren Verlaufe werden die bluterfüllten, kugeligen Räume immer kleiner und liegen daher weiter auseinander als früher. Die roten Blutkörperchen, die in denselben bisher in dichten Massen nebeneinander lagen, werden spärlicher und schwinden endlich ganz; dafür sieht man mehr pigmentabführende Leukocyten und Pigment im Bindegewebe, seltener in den Epithelzellen.

Bemerkenswert ist, daß während dieses ganzen Vorganges die ausgetretenen roten Blutkörperchen nicht zerfallen; es scheint vielmehr der Blutfarbstoff in Lösung zu gehen. Darum sieht man zum Schluß die Blutkörperchen die Form von Blutschatten annehmen.

Das Endstadium kann, nach unseren Präparaten zu urteilen, zweierlei Art sein. Der Hohlraum verkleinert sich stetig und schwindet, nachdem die Reste der Blutmasse durch die Leukocyten vollkommen fortgeschafft wurden, spurlos. Oder es kann der kleine Hohlraum persistieren und weist dann bloß einen fädig geronnenen Inhalt auf. Mit Sicherheit können wir jedoch das Endstadium nicht kontrollieren, da bei seiner Konstatierung bloß negative Momente in Betracht kommen, wie Fehlen eines Hohlraumes oder das Vorhandensein eines solchen, jedoch ohne den charakteristischen Inhalt (rote Blutkörperchen und pigmentführende Leukocyten).

Wenn wir die verschiedenen, oben wiedergegebenen Stadien als in erster Linie vom Alter der Hämorrhagien abhängig hingestellt haben, so dürfen wir auch noch zwei weitere Umstände nicht außer acht lassen, nämlich den allgemeinen Ernährungszustand des Individuums und die Größe der Blutung. Es ist ohne weiteres klar, daß eine Hämorrhagie bei einem Kinde mit lange bestehendem Marasmus (Fall 7) viel langsamere Fortschritte in der Heilung machen muß, als das für gewöhnlich der Fall ist. Andererseits heilt eine große Hämor-

rhagie langsamer als eine kleine. Aus diesem letzteren Grunde finden wir in einem bestimmten Falle, ja selbst in ein und demselben Epithelkörperchen (Fall 6) Hämorrhagien in ungleichen, wenn auch nicht stark differenten Stadien.

Wie schon oben betont wurde, ist wegen der palisadenförmigen Anordnung der Epithelzellen um die kugeligen Hämorrhagien das ganze Bild einer mit Blut erfüllten Zyste recht ähnlich. In der Tat beschreibt auch *Kohn* (Archiv für mikroskopische Anatomie. 1895) im Epithelkörperchen eines Hundes eine mit hohem Epithel ausgekleidete und mit Blut gefüllte Zyste. In unseren Fällen können wir jedoch mit Sicherheit ausschließen, daß es sich um Zysten handle. Denn erstens besitzt das Epithelkörperchen des Kindes keine solchen, zweitens sprechen die verschiedenen angeführten Momente dagegen.

Ferner beschreibt *Schaper* (Archiv für mikroskopische Anatomie. 1895) im Epithelkörperchen des Schafes sehr weite Bluträume und nennt sie lakunäre Kapillaren. Darum sei hier nochmals betont, daß in unseren Fällen die Bluträume in keinerlei offener Verbindung mit dem Gefäßsystem standen; was wir sowohl durch Verfolgen an Serienschnitten als auch durch den Gefäßinjektionsversuch erwiesen haben, bei dem nichts von der Injektionsmasse in die Bluträume gelangte. Überdies konnten wir mit den stärksten Vergrößerungen und bei den verschiedenen Färbemethoden keine endotheliale oder bindegewebige Auskleidung in den Bluträumen nachweisen. Es lag vielmehr das ausgetretene Blut stets direkt den Epithelzellen an.

Was die In- und Extensität der Blutungen im Epithelkörperchen betrifft, so sahen wir Fälle, wo nur ein Epithelkörperchen, und solche, wo alle vier betroffen waren. In ein und demselben Falle können sie ferner in einem Epithelkörperchen sehr groß und zahlreich, im anderen klein und spärlich sein.

Beim Erwachsenen kommen Blutungen im Epithelkörperchen viel seltener vor. Wir verfügen nur über einen Fall. Als ätiologisches Moment dürfen wir hier vielleicht (es war ein tuberkulöses Individuum) die beim heftigen Husten eintretende Blutdrucksteigerung beschuldigen. Auch in bezug auf den Verlauf der Blutungen bestanden hier gewisse Unterschiede gegenüber dem Verhalten beim Kinde. Zwar fehlten hier die großen, mit Blut erfüllten und von Epithel umgebenen Bluträume nicht, um dieselben aber lag eine dicke Schicht kernarmen und pigmentreichen Bindegewebes, von dem wir bei den Hämorrhagien der Kinder nie etwas sahen. Während also bei den Kindern die Epithelkörperchenblutungen ohne Bildung einer Bindegewebsnarbe heilen, vielmehr sich in eigentümlicher Weise abkapseln



und langsam der Verkleinerung und Resorption verfallen, war beim Erwachsenen dieser Vorgang auch noch mit Bildung einer pigmentierten Bindegewebsnarbe kombiniert.

Zum Schlusse gestatte ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrat Prof. *Weichselbaum,* für seine gütige Anregung und Durchsicht der Arbeit, sowie Herrn Dozent Dr. *Stoerk*, Assistent am Institute, für seine Unterstützung beim Zustandekommen derselben meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Fall 1. Rechtes, oberes Epithelkörperchen. Totalansicht. k = Bindegewebskapsel des Epithelkörperchens. Letzteres ist balkig gebaut. Man sieht die Kerne = l der Epithelzellen, aus denen sich die Balken zusammensetzen. Das Epithelkörperchen von zahlreichen perivaskulären Hämorrhagien *(f, g)* durchsetzt. Schwache Vergrößerung.

Fig. 2. Fall 2. Rechtes, unteres Epithelkörperchen. Detailbild einer Ekchymose. b = rote, e = weiße Blutkörperchen. Das Blut wühlt sich in die Epithelmasse hinein *(b, b)* und trennt einzelne Teile derselben *(c, d)* aus dem Verbande. Daher unregelmäßige Begrenzung der Hämorrhagie. Starke Vergrößerung.

Fig. 3. Fall 2. Linke Hälfte eines Epithelkörperchens. Die großen Hämorrhagien sitzen ausschließlich in der Peripherie des Organes und haben die Gestalt buchtiger, gegen das Epithel scharf begrenzter Räume (b_1, b_2, b_3) angenommen. Der Inhalt der Bluträume besteht aus roten (b_1) und weißen (b_2) Blutkörperchen, von welch letzteren ein Teil (b_3) mit Pigment beladen ist. Schwache Vergrößerung.

Fig. 4. Fall 2. Detailbild der Stelle c aus Fig. 3 (verkehrt gezeichnet). Das regelmäßige Epithellager *(a)* geht in regellos gebautes Epithelkörperchengewebe über. c = Gefäß, dem das Epithel direkt aufsitzt. d = rote, e = weiße Blutkörperchen aus der Hämorrhagie, gegen die sich das Epithel scharf begrenzt. Das rechte weiße Blutkörperchen mit zahlreichen Pigmentkörnchen beladen. Starke Vergrößerung.

Fig. 5. Fall 4. Detailbild einer kugelförmig abgekapselten Hämorrhagie *(b)*, die in der Peripherie des Epithelkörperchens, nahe seiner Bindegewebskapsel *(c)*, liegt. Die die Blutung umgebenden Epithelzellen *(e)* ordnen sich zu einer gleichmäßigen Lage, die eine Zystenwand vortäuscht. d = Pigmentablagerung im Bindegewebe um ein Gefäß herum. Starke Vergrößerung.

Fig. 6. Fall 5. Totalansicht eines ganzen Epithelkörperchens. a = kugelige Bluträume, die in der Peripherie des Organes liegen und dessen Oberfläche vorwölben *(b, b)*. Bei e_1 und e_2 sind diese Bluträume sehr klein. Die Epithelzellkerne um die abgekapselten Hämorrhagien sind klein, dunkel und liegen dicht beisammen *(c)*. Überall in den Bindegewebssepten abgelagertes Pigment *(d)*. Lupenvergrößerung.

Fig. 7. Fall 6. Detailbild einer drei Monate alten Blutung. Die Epithelzellen grenzen sich gegen den bereits unregelmäßig geformten Hohlraum *(d)* scharf ab. Die dem Blutraum direkt anliegenden Zellen *(c)* sind klein, mit dunklen, dichtliegenden Kernen (vgl. bei a). Der Inhalt des Hohlraumes besteht aus einem fädi-



gen Gerinnsel, in dessen Maschen nur ein gut gefärbtes rotes Blutkörperchen *(g)* liegt, ferner einige Blutschatten *(f)*, endlich zahlreiche Leukocyten *(e)*, von denen selbst die mit großen Protoplasmaleibern kein Pigment mehr enthalten. *h*, *h* = Blutgefäße. Starke Vergrößerung.

Fig. 8. Fall 8. Übersichtsbild der oberen Epithelkörperchenhälfte. Rechts *(b)* unversehrter Teil, links *(a)* Hämorrhagie, aus großen buchtigen Räumen bestehend. Ihr Inhalt *(d)*, der sich an zahlreichen Stellen durch Schrumpfung retrahiert hat *(n)*, besteht aus einer dichten Masse roter Blutkörperchen. Die Hämorrhagie von einem derben Bindegewebe *(f, f)* umgeben, welches neben Inseln aus Epithelkörperchengewebe *(h)* sehr viel Pigment *(g)* führt. Lupenvergrößerung.



(**Aus der Prosektur des k. k. Kaiser Franz Joseph-Spitales in Wien X [Vorstand: Prof. Dr. Richard Kretz].**)

Über die Brustdrüsen menschlicher Neugeborener.

Von

cand. med. Hugo Raubitschek.

(Hierzu Tafel IV, V, VI.)

Es ist eine allbekannte Tatsache, daß die Brustdrüsen bei vielen menschlichen Neugeborenen eine dicke, rahmartige, gelbliche Flüssigkeit sezernieren, Hexenmilch, Kolostrum genannt. Diese Erscheinung tritt wohl weitaus häufiger auf, als man im allgemeinen annimmt; man kann sie fast regelmäßig bei halbwegs gut entwickelten Säuglingen in den ersten Lebenstagen konstatieren *(Kölliker)*. Die Hexenmilch selbst, von *Donné* im Jahre 1837 zum ersten Male studiert, ist (vgl. die Arbeiten von *A. v. Brun, Nagel, Sinety, Czerny, Kölliker* u. a. m.) eine gelbliche Flüssigkeit, die sich mikroskopisch von dem gewöhnlichen Sekret der entwickelten weiblichen Brustdrüse durch den bedeutend geringeren Gehalt an Milchkugeln unterscheidet. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines frischen Präparates der Hexenmilch imponieren dem Beobachter vor allem eigentümliche, kleine Körperchen von rundlicher Gestalt (Kolostrumkörper) mit fein gezähneltem Rand und leicht rötlicher Farbe; daneben sieht man kleine, runde Zellen von schwach gelber Farbe, einen rundlichen Kern enthaltend, mit leicht gekörntem Protoplasma erfüllt. Fixiert man ein mit Kolostrum dünn bestrichenes Deckglas in Osmiumdämpfen und färbt mit *Löffler*schem alkalischen Methylenblau, so sieht man neben schwarzen Fetttröpfchen auch mehr oder minder reichlich nekrotische Epithelien, hie und da sogar Zellen mit deutlichen, gut tingierten Kernen.

Wenn nun dieses Sekret so bedeutende Unterschiede von der Milch der entwickelten Drüse aufweist, so liegt doch nichts näher als die Annahme, daß auch das Organ, das Kolostrum sezerniert, sich morphologisch sowohl wie physiologisch von der Brustdrüse unter-

scheidet, die Milch absondert. Und trotz der zahlreichen Arbeiten, die sich mit den Brustdrüsen bei Menschen und Tieren in allen möglichen Entwicklungsstufen beschäftigen, kann man wohl keine Arbeit finden, die die Brustdrüse der menschlichen Neugeborenen und ihre Kolostrumsekretion in auch nur halbwegs erschöpfender Weise behandelt.

Durch die bahnbrechenden Arbeiten von *Schulze, Rein, Huß* und anderen ist wohl die Embryologie der Brustdrüse, d. h. die frühesten Stadien der Entwicklung dieses Organs für längere Zeit klar.

Bevor ich jedoch auf das Ergebnis meiner Arbeit, die sich auf die Untersuchung einer großen Anzahl von Brustdrüsen menschlicher Früchte beiderlei Geschlechtes vom achten Lunarmonat bis etwa dritten Lebensmonat stützt, näher eingehe, möchte ich darauf hinweisen, daß wohl kein zweites Organ so sehr individuellen Schwankungen in seiner Entwicklung unterworfen ist wie die Brustdrüse.

An einem Präparat, das einer männlichen Frucht aus dem zehnten Lunarmonat entnommen ist, sieht man im reichlich entwickelten Bindegewebe hie und da eine Häufung anscheinend lymphoider Zellen, ohne irgendwelche regelmäßige Anordnung. An anderen Stellen wiederum sind diese Zellhaufen größer und hie und da kann man schon eine gewisse gesetzmäßige Anordnung erkennen. Besonders die Umrisse der späteren Drüsenbläschen sind einigermaßen deutlich zu erkennen. Bei der weiteren Entwicklung kann man dann sehen, wie der Charakter dieser lymphähnlichen Zellen immer undeutlicher wird und diese mehr und mehr die Gestalt von epitheloiden Zellen annehmen. An einem Präparat, das einer anscheinend vorgeschritteneren Entwicklungsstufe, aber desselben Alters angehört, sieht man den epithelialen Charakter der nun deutlich gewordenen Drüsenzellen klar. Die Zellen sind in allen Dimensionen größer geworden und haben im allgemeinen eine mehr zylindrische Gestalt angenommen. Die Kerne haben bläschenförmiges Aussehen. Die Zellen ordnen sich zu regelmäßigem Drüsenepithel. Ungefähr in diesem Stadium beginnt auch in der Regel die erste Andeutung eines Lumens, das wohl zuerst in den kolbenförmigen Anschwellungen der Enden der Drüsengänge auftritt, was auch *Rein* in seinen Untersuchungen gefunden hat; allenthalben hat das faserige Bindegewebe an Mächtigkeit abgenommen. Bei einem Neugeborenen männlichen Geschlechtes (vide Fig. 1) sieht man im reichlichen Bindegewebe die bereits völlig differenzierten Drüsengänge mit deutlichem Lumen. Dieses ist von einem mehrschichtigen Epithel ausgekleidet; in den meisten Fällen gegen das Lumen zu ein hohes, manchmal geschichtetes Zylinderepithel, gegen die Peripherie jedoch nehmen die Zellen allenthalben

flachere Formen an, so daß die äußere Begrenzung der Alveolen mehr einem Plattenepithel gleicht. Eine strukturlose Membran, auf der dieses immerhin kompliziert gebaute Drüsenepithel aufsitzt, die *Kölliker* beschreibt, habe ich nicht sehen können. Diese Drüsengänge liegen im Bindegewebe, das sie mit einzelnen Fasern ringförmig umgibt. Die Drüsengänge scheinen geschlängelt zu verlaufen und bilden an vielen Stellen seitliche Ausbuchtungen, die sich recht deutlich abheben und kleinere Läppchen bilden.

In der weiteren Entwicklung, die man an geeigneten Objekten von Tag zu Tag studieren kann, sieht man, wie das Drüsenepithel noch höher wird, das Lumen der Drüsengänge und Läppchen weitet sich, und an einem Präparat, das einem weiblichen Neugeborenen, drei Tage alt, entnommen ist, sieht man das ziemlich große Drüsenlumen von einem Epithel begrenzt, das immer mehr und mehr den Charakter eines hohen, mehrschichtigen Zylinderepithels annimmt. Der große, kräftig tingierbare Kern nimmt fast die ganze Zelle ein. In diesem Stadium der Entwicklung ist das Drüsenepithel am höchsten und am schönsten entwickelt.

An einem Objekt, das einem sechs Tage alten Knaben entnommen ist (vide Fig. 2) und dieses Stadium am klarsten repräsentiert, sieht man bereits in dem großen Lumen der Drüsengänge eine (anscheinend durch das Fixieren) geronnene Masse, die sich auch mit den stärksten Vergrößerungen nicht genauer differenzieren läßt. Doch erkennt man an manchen Stellen abgestoßene Epithelzellen, manchmal sogar mit Kernen. Lymphocyten und Erythrocyten konnte ich nirgends einwandfrei sehen. Das Epithel ist in diesem Stadium wieder niedriger geworden und imponiert in der Regel an guten Querschnitten als zweischichtiges Zylinderepithel. Die Kerne dieser Zellen stehen stellenweise regelmäßig in zwei Reihen geordnet, sind noch groß, bläschenförmig, aber nicht mehr so gut färbbar. Das Bindegewebe ist spärlich hie und da durch Fettgewebe ersetzt und an vielen Stellen, besonders in der Nähe der Drüsengänge, kleinzellig infiltriert.

Was in diesem Stadium regelmäßig am meisten auffällt, ist ein mehr oder minder ausgesprochenes Ödem, das man ebensosehr in der Kutis wie im periglandulären Bindegewebe nachweisen kann. Doch nicht nur die Hautpartien in der unmittelbaren Nähe der Brustdrüse sind ödematös durchtränkt, sondern ich konnte in diesem Stadium fast regelmäßig eine seröse Durchtränkung der gesamten Haut des Säuglings nachweisen. Ob dieses Hautödem in ursächlichem oder sonst irgend einem Zusammenhange mit der Sekretion der Brust-



drüsen steht, die im unmittelbar darauffolgenden Stadium regelmäßig auftritt, vermag ich nicht zu entscheiden. Ebenso blieb mir die Ursache für dieses Ödem nicht recht deutbar. Oder sollten vielleicht die post partum veränderten äußeren Medien und die verschiedene Temperatur einen derartigen Reiz auf die Haut der Neugeborenen ausüben?

Doch sieht man in diesem Stadium fast regelmäßig noch Stellen, in denen die Drüsengänge ihr hohes Epithel behalten haben, die Drüsengänge selbst noch frei von jedem Sekret.

Ganz anders jedoch wird das mikroskopische Bild bei einem Knaben von zehn Tagen (vide Fig. 3), dessen Brustdrüse in der Leiche noch strotzend mit Sekret gefüllt war. Man sieht da im überaus spärlichen Bindegewebe, das übrigens mit auffallend großen, runden Zellen wie übersät ist, geradezu enorme Hohlräume. gefüllt mit dem geronnenen Sekret. Das Bindegewebe selbst zeigt in dieser Entwicklungsstufe, also am Höhepunkte der Sekretion, keine Spur eines Ödems. Das ganze mikroskopische Bild gleicht etwa dem der Lungenalveolen. An recht vielen Stellen ist das Lumen dieser kavernösen Hohlräume von einem ganz flachen, kaum sichtbaren Plattenepithel ohne deutlichen Kernen ausgekleidet; an manchen Stellen jedoch sieht man keine Spur von einem Drüsenepithel. Auch die Ausführungsgänge erscheinen mächtig dilatiert, an vielen Stellen deutlich ektatisch.

Ob nun dieses Sekret durch Resorption etwa zum Schwinden gebracht wird oder durch aktiven oder passiven Druck (von Seite der Hebamme vielleicht) nach außen entleert wird, auf jeden Fall (wenn keine Infektion hinzutritt) bilden sich in erstaunlich kurzer Zeit diese äußerst beträchtlichen Lumina der Drüsengänge so stark bei beiden Geschlechtern zurück, daß das Organ gewöhnlich schon am Ende des ersten Lebensmonates wieder das Aussehen einer Drüse hat, das etwa einem Alter von drei Tagen entsprechen würde. Ein Knabe, dessen Brustdrüsen 13 Tage nach der Geburt auf Druck reichlich Sekret entleerten, starb, $3^1/_2$ Monate alt, an einem Darmprozeß. Das mikroskopische Bild dieser Drüsen zeigt die Lumina der Drüsengänge ganz eng, spärlich mit Detritus erfüllt. Das Drüsenepithel selbst ist wieder ein mehrschichtiges Zylinderepithel und Fett- und Bindegewebe umgibt wieder reichlich die ganze Drüse. Diese zweifellos physiologische Involution der Drüsenalveolen und -gänge ist natürlich wieder starken individuellen Schwankungen unterworfen. Am Ende des ersten halben Jahres jedoch dürfte die Drüse bei beiden Geschlechtern bereits ihre definitive Gestalt angenommen haben.



Daß diese kavernös erweiterten Lumina, das teilweise nekrotische, abgestoßene, teilweise um ein Beträchtliches niedriger gewordene Drüsenepithel in engstem Zusammenhange mit der Bildung der sogenannten Hexenmilch stehen. ist über jeden Zweifel erhaben; doch kann ich keineswegs *Sinety* beipflichten, der behauptet, die Hexenmilch wäre das Produkt wahrer Laktation.

Früher nahm man an, und man findet noch heute manchmal die Ansicht vertreten, daß die Milchdrüse in Beziehung auf ihre Sekretion den Talgdrüsen gleichzustellen sei, daß die Milchkügelchen das Produkt abgestoßener Drüsenepithelien sind, indem diese zerfallen und die Fettropfen sich frei im Serum verteilen. Wenn das tatsächlich wahr wäre, so müßte doch folgerichtig ein Ersatz für die täglich doch so massenhaft abgestoßenen Drüsenepithelien zu sehen sein.

Nun ist aber durch die Untersuchungen von *Nissen, Toussenbrock, Mori, Nagel* und vielen anderen unzweifelhaft festgestellt worden, daß wohl einige Zeit vor der eigentlichen Laktation, also in der Periode der Kolostrumsekretion der Schwangeren und Gebärenden, sich massenhaft Mitosen finden, daß aber während der Laktation selbst keiner der genannten Forscher auch nur eine Karyokinese nachweisen konnte. Es muß also die Physiologie der Milchabsonderung eine andere sein.

Zuerst hat *Haidenhain* und seine Schule, dann *Frommel* und vor allem *Benda* die Milchabsonderung während der Laktationsperiode der Wöchnerinnen anders erklärt. In den Drüsenzellen kann man regelmäßig eine starke Fettbildung beobachten, die manchmal so weit gehen kann. daß das ganze Protoplasma in Fett umgewandelt zu sein scheint. Post partum gehen nun bei der Drüse der Wöchnerin eine Reihe von Zellen, die vielleicht während der Zeit, in der die Drüse überhaupt geruht hat, funktionsunfähig geworden sind, zugrunde. (Kolostrumsekretion unmittelbar vor und nach der Geburt.) Hierauf wird Fett in größeren und kleineren Tropfen in das Lumen der Drüsengänge, die mit einer serösen Flüssigkeit erfüllt sind, ausgeschieden. Die Fettbildung schreitet während der ganzen Laktationsperiode fort, ohne daß die Zelle selbst mit ihrem Protoplasma an der eigentlichen Sekretion teilnimmt. Doch werden die Zellen höher, so zwar, daß sie sich hügelartig in das Lumen des Drüsenganges vorbuchten. An zahlreichen Stellen sieht man, wie das Protoplasma, wenn gerade ein Tröpfchen ausgetreten ist, wie ausgefranst aussieht, und wie dann erst allmählich die Zelle ihre frühere Form annimmt *(Frommel)*. Nach *Benda* ist also die Milchdrüse keine Talgdrüse, sondern einem verdauenden Darmepithelium oder etwa den Leberzellen zu analogisieren.

Das Fett ist hier nur ein durchgehender Bestandteil, wodurch es gebildet wird, wissen wir noch nicht. Damit schwindet jede Verwandtschaft der Milchdrüse zu den Talgdrüsen, sie reiht sich vielmehr den Knäueldrüsen an, Drüsen, deren Eigenschaft die Fettabsonderung ist *(Benda)*.

Ganz anders jedoch muß sich die Sekretion der Hexenmilch verhalten, wenn man die oben angeführten morphologischen Untersuchungen berücksichtigt. Die Absonderung der Hexenmilch muß in einiger Beziehung zur Abstoßung von nekrotischen Epithelzellen stehen, und demgemäß besteht das Sekret dieser Drüse in den ersten Lebenstagen tatsächlich zum großen Teil aus abgestoßenen nekrotischen Drüsenzellen. Demzufolge kann man die Brustdrüse der Neugeborenen ganz gut den Talgdrüsen analogisieren. Hier wie dort besteht das Sekret aus den abgestoßenen Drüsenepithelien selbst. Auch die Sekretion des Kolostrum unmittelbar vor der eigentlichen Laktationsperiode der Wöchnerin muß ähnlich vor sich gehen, indem in diesem Falle die Drüsenepithelien, die in der Zeit vor der Schwangerschaft funktionsunfähig geworden sind (siehe oben), durch einen ähnlichen Prozeß abgestoßen werden und die bekannte Kolostrumsekretion der Wöchnerinnen hervorrufen.

Diesen scharfen Unterschied zwischen der laktierenden Milchdrüse und der Drüse, die Kolostrum sezerniert, zeigen klar und einwandfrei mikroskopische Schnitte, die man sich durch die verschiedenen Drüsen in diesen beiden Stadien anfertigt. Macht man sich (Fig. 4) durch eine Kolostrum sezernierende Drüse eines Neugeborenen mit Hilfe eines Gefriermikrotoms Schnitte und färbt dieselben auf Fett z. B. mit Sudan III, so kann man in keiner einzigen Drüsenzelle die mit diesem Reagens sich grellrot färbenden Fetttröpfchen nachweisen.

Ganz anders ist das mikroskopische Bild (Fig. 5), das ich nach derselben Methode aus einer laktierenden Brustdrüse einer Wöchnerin gewann, die infolge eines Puerperalprozesses bei uns zur Obduktion kam. Hier kann man in jeder Drüsenzelle durch Sudan III grellrot gefärbte Fetttröpfchen der verschiedensten Größe nachweisen. Daß man bei normal laktierenden Brustdrüsen nie ein Ödem nachweisen kann, brauche ich nicht erst zu erwähnen.

Auf keinen Fall also kann man die Sekretion der Hexenmilch als wahre Laktation ansprechen; noch weniger kann man behaupten, daß diese mächtig dilatierten Drüsengänge, die geradezu den Eindruck eines kavernösen Organs hervorrufen, auf die weitere Entwicklung der Drüse maßgebend sein müssen und zur mangelhaft entwickelten, nicht



laktierenden Brustdrüse mancher Frau in irgend einer Beziehung stehen *(Kölliker)*. Diese mächtige Dilatation der Drüsengänge und die damit verbundene Sekretion der Drüse bei Neugeborenen kommt so häufig vor, daß man es als physiologisches Stadium auffassen muß. während eine mangelhaft entwickelte, nicht funktionierende Brustdrüse bei Wöchnerinnen doch immerhin zu den Seltenheiten zählt.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem verehrten Lehrer und Chef Herrn Prof. *Kretz* auch an dieser Stelle für die rege Teilnahme und für das Interesse, das er für die Arbeit an den Tag legte, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Barfurth, Zur Entwicklung der Milchdrüse. Dissertation. Bonn 1882.

Basch, Kenntnis des Milchapparates. Archiv für Gynäkologie. 1880.

Benda, Verhältnis der Milchdrüsen zu den Hautdrüsen. Dermatologische Zeitschrift. Berlin 1893.

Billroth, Krankheiten der Brustdrüse. Deutsche Chirurgie. Lieferung 41.

A. v. Brun, Milchdrüsen. Bardelebens Handbuch der Anatomie. Bd. V, 1. Abteilung.

Czerny, Über das Kolostrum. Prager medizinische Wochenschrift. 1890.

Frommel, Histologie und Physiologie der Milchdrüse. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie. Leipzig 1892.

Gegenbauer, Bemerkungen über Milchdrüsen. Jenaer Zeitschrift für Naturwissenschaft. 1873. VII.

Gruber, Männliche Brustdrüsen. Akademie der Wissenschaften. 1866.

Hennig, Beitrag zur Morphologie der weiblichen Milchdrüse. Archiv für Gynäkologie. 1871.

Huß, Beitrag zur Entwicklung der Milchdrüse beim Menschen. Jenaer Zeitschrift für Naturwissenschaft. Bd. VII.

Jakowsky, Über Milchdrüsen der Menschen und Tiere. Warschau 1880.

Jakowsky, Über Mammarorgane. Sitzungsbericht der Akademie der Wissenschaften. Krakau, mathematisch-naturwissenschaftliche Abteilung. 1880, VII.

Klaatsch, Morphologie der Säugetierzitzen. Morphologisches Jahrbuch. Bd. IX.

Kölliker, Mikroskopische Anatomie. Bd. II, 1. Teil.

Kölliker, Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1879.

Kölliker, Grundriß der Entwicklungsgeschichte. 1884.

Kölliker, Beitrag zur Kenntnis der Brustdrüse. Verhandlungen der physiologisch-medizinischen Gesellschaft in Würzburg. 1879, Bd. XIV.

Krapoll, Untersuchungen der männlichen Mammilla. Dissertation. Bonn 1890.

Langer, Bau und Entwicklung der Milchdrüse. Denkschrift der Akademie der Wissenschaften. 1851.

Luschka, Anatomie der männlichen Brustdrüse. Müllers Archiv. 1852.

Nagel, Brustdrüsen. Bardelebens Handbuch der Anatomie. Bd. VII, 2. Lieferung.



Partsch, Feinerer Bau der Milchdrüsen. Dissertation. Breslau 1880.

Rauber, Absonderung der Milch. Naturforscher-Gesellschaft Leipzig. 1878.

Rauber, Feinerer Bau der Milchdrüsen. Schmids Jahrbuch. 1879.

Rein, Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Milchdrüsen. Archiv für mikroskopische Anatomie. XX, XXI.

Ribbert, Regeneration der Mammilla. Archiv für mikroskopische Anatomie. XXXVII.

Schulze, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Milchdrüse. Verhandlungen der medizinisch-physiologischen Gesellschaft in Würzburg. Bd. XXVI.

Schulze, Milchdrüsen-Entwicklung. Münchener medizinische Wochenschrift. 1892, 39. Jahrgang.

Sinety, Sur le dévelopement et l'histol. comp. de la mamelle. Société de biolog. 1877.

Sinety, Recherches sur la mamelle des enfants nouveau-nés. Archiv de physiol. 1875.

Steinhaus, Morphologie der Milchabsonderung. Archiv für Anatomie. 1892.

Talma, Histogenese der Mamma. Archiv für mikroskopische Anatomie. XX.

Wagner, Gynäkomastie. Virchows Archiv. Bd. CI.

Winkler, Bau der Milchdrüse. Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Völkerkunde. Dresden 1874.

Zocher, Pathologie der weiblichen Brustdrüse. Leipzig 1869.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Schnitt aus einer Serie durch die Brustdrüse eines männlichen Neugeborenen, 10 μ, normal zur Epidermis, mit Hämatoxylin *v. Gieson* gefärbt. Man sieht die Drüsengänge mit deutlichem Lumen, von einem hohen, geschichteten Epithel bekleidet. Reichert Obj. 4, Okular 3.

Fig. 2. Schnitt aus einer Serie durch die Brustdrüse eines sechs Tage alten Knaben, 7 μ, normal zur Epidermis geschnitten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Das Bindegewebe um die Drüsengänge *(Dr)* stark ödematös durchtränkt; in der Umgebung der Drüsengänge sieht man deutlich kleinzelliges Infiltrat. In dem Lumen der verschiedenen Drüsengänge spärliches, geronnenes Sekret. Reichert Obj. 4, Okular 3.

Fig. 3. Schnitt aus einer Serie durch die Brustdrüse eines zehn Tage alten Knaben, 10 μ, normal zur Epidermis geschnitten, mit Hämatoxylin *v. Gieson* gefärbt. Man sieht die mächtig dilatierten Drüsengänge *(Dr)* von einem ganz niederen, stellenweise einschichtigen, kubischen Epithel *(E)* ausgekleidet, die Lumina mit geronnenem Sekret *(S)* erfüllt. Das periglanduläre Bindegewebe zeigt keine Spur von Ödem, auch das kleinzellige Infiltrat ist verschwunden. Reichert Obj. 2, Okular 3.

Fig. 4. Gefrierschnitt durch eine sezernierende Brustdrüse eines weiblichen Neugeborenen, normal auf die Epidermis geschnitten. mit Hämatoxylin und Sudan III gefärbt. Man sieht das reichliche Fettgewebe, im Originalpräparat leuchtend rot, in der Zeichnung schwarz *(F)*. Die Drüsengänge mit undeutlichem, nicht scharf differenziertem, aber niederem Epithel, die Drüsenzellen selbst völlig frei vom Fett. Reichert Obj. 2, Okular 3.



Fig. 5. Gefrierschnitt durch eine Mamma lactans einer Wöchnerin, mit Hämatoxylin und Sudan III gefärbt. Man sieht im spärlichen Bindegewebe reichliche Drüsenzellen, ganz erfüllt von Fettröpfchen (in der Abbildung schwarz).

D = Drüsenläppchen.

F = Fettröpfchen in den Drüsenzellen.

B = Bindegewebe.

Reichert Obj. 4, Okular 3.

(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien [Vorstand: Prof. R. Paltauf].)

Experimentelle Untersuchungen über Ikterus.

Von

Dr. Georg Joannovics,
Assistent am Institute.

I. Versuche mit Toluylendiamin (acute und chronische Vergiftung).

Seit längerer Zeit mit der Frage der Pathogenese des Ikterus beschäftigt, habe ich Ende des verflossenen Jahres einen Teil meiner diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen zusammengefaßt.[16]) Bevor ich nun an die Besprechung weiterer Versuche schreite. sei es mir gestattet, auf jene zurückzukommen, welche sich vorzüglich mit dem durch Toluylendiamin erzeugten Ikterus beschäftigen. Nach den Untersuchungen von *Stadelmann*[1]) und *Afanassiew*[29]) ist das Toluylendiamin ein Gift, welches beim Hunde nahezu ausnahmslos, bei der Katze nur ganz ausnahmsweise Ikterus hervorzurufen imstande ist. Um auch in den Versuchen den natürlichen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, habe ich das Toluylendiamin den Tieren per os in Substanz beigebracht.

Nur bei einzelnen Versuchen an Katzen, wo es sich darum handelte, kleinste Dosen einzuverleiben, war ich gezwungen, zur wässerigen Lösung dieses Giftes zu greifen, welche immer frisch ohne Zusatz von Essigsäure bereitet wurde. Letztere muß bei Versuchen, welche auch zur Verfolgung histologischer Veränderungen in der Leber dienen, aus dem Grunde gemieden werden, da *Boix*[5]) und später *Josselin de Jong*[17]) nach ihren Experimenten an Kaninchen diese Säure mit der Entwicklung von cirrhotischen Prozessen in der Leber in Beziehung bringen.

a) An normalen Hunden.

Meine Untersuchungen an normalen Hunden bestätigten zunächst die Befunde von *Stadelmann*[29]), daß nämlich die Hunde verschiedenen Alters sich nicht völlig gleich gegen das Toluylendiamin verhalten. Sehr junge Hunde sind bei weitem empfindlicher als erwachsene, und



die individuellen Differenzen, welche sich in einer größeren Serie von Versuchen ergeben und auf welche auch *Stadelmann*[29]) aufmerksam gemacht hat, möchte ich nach meinen Erfahrungen auf Rassenunterschiede beziehen. Mit einer durchschnittlichen Dosis von 0·02 *g* Toluylendiamin pro Tag und Kilo Hund gelingt es ausnahmslos, einen subakuten Ikterus hervorzurufen, in welchem das Tier im Verlaufe der zweiten Woche der Vergiftung erliegt. Setzt man die Einverleibung des Giftes mit Eintritt eines deutlichen Ikterus aus, so erholt sich das Tier wieder und es bedarf bei einer neuerlichen Vergiftung größerer Mengen von Toluylendiamin, um jenen Grad der Giftwirkung zu erzielen. Auf diese Art, durch wiederholtes Aussetzen der Vergiftung beim Eintritt des Ikterus und durch langsames Steigern der täglichen Gabe in den einzelnen Etappen lassen sich beliebige Stadien zwischen subakuter und chronischer Toluylendiaminvergiftung erzeugen. Neben dem Ikterus ist die auftretende Anämie ein wesentliches Symptom. Dieselbe dokumentiert sich nicht nur in einer zunehmenden Blässe der sichtbaren Schleimhäute, welche später durch die Gelbfärbung verdeckt wird, sondern auch in einer Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und in einer deutlichen Poikilocytose; man sieht Erythrocyten von verschiedener Größe, die sich ungleich färben, neben kernhaltigen roten Blutkörperchen zumeist vom Typus der Normoblasten. Bevor noch der Ikterus sichtbar wird, erscheinen im Blute eosinophile Zellen; dieselben sind während der Dauer des Ikterus nachweisbar und schwinden mit diesem. Die Poikilocytose bleibt dagegen bestehen und überdauert den Ikterus einige Tage. Der Harn der Tiere wird schon am zweiten Tage nach Verabreichung des Toluylendiamins intensiv dunkel und enthält reichlich Gallenfarbstoff, während der Nachweis von Gallensäuren im Harne nicht immer gelingt. Das Körpergewicht der Tiere sinkt um 20—25%; die Abmagerung ist deutlich, erreicht aber nicht sehr hohe Grade.

Was die Beschaffenheit der Galle anlangt, so ist dieselbe von wechselnder Konsistenz, je nach dem Grade der Vergiftung und je nach der Zeit, welche seit der Verabreichung des Toluylendiamins verstrichen ist. Im akuten Versuch ist die Menge der Galle vermehrt, ihre Farbe ist dunkler, ihre Konsistenz zeigt jedoch keine wesentliche Änderung. Bei subakuter Vergiftung ist die Galle sehr zähflüssig und fast schwarz. Je chronischer die Vergiftung ist, um so mehr kehrt die Beschaffenheit der Galle zur Norm zurück. Damit lassen sich auch die histologischen Bilder in Einklang bringen, denn man sieht in jenem Stadium der Vergiftung, in welchem die Galle infolge ihrer erhöhten Konsistenz die feinsten Gallenwege nicht mehr verlassen kann, das

ganze intracinöse kapillare Netzwerk der Gallengänge natürlich injiziert.

Bei allen meinen Versuchen habe ich ein besonderes Augenmerk auf den Zustand der Magen- und Duodenalschleimhaut gerichtet, doch konnte ich an derselben niemals entzündliche Veränderungen nachweisen. Sie war immer blaß infolge der Anämie, und durch die Papilla duodenalis konnte ich ohne Aufwendung eines besonderen Druckes den Inhalt der Gallenblase in den Darm entleeren.

b) An entmilzten Hunden.

Banti[2]) war der erste, der entmilzte Hunde mit Toluylendiamin vergiftete und fand, daß diese Tiere wesentlich größerer Dosen bedürfen, um das beim normalen Hunde beschriebene Krankheitsbild zu zeigen. Seinen Befunden gegenüber stehen die von *Pugliese* und *Luzzatti*[26]), welche bei Pyrodinvergiftung allerdings eine größere Widerstandsfähigkeit entmilzter Hunde feststellen konnten. nicht aber bei Vergiftung mit Toluylendiamin. Daraus glauben sie schließen zu dürfen, daß das Toluylendiamin für den Hund kein Blutgift ist, wiewohl sie eine Lösung der Hundeblutkörperchen durch Toluylendiamin in vitro beschreiben. Dadurch stellen sich diese beiden Autoren in direkten Gegensatz zu *Vast*[30]), aus dessen exakten Untersuchungen hervorgeht, daß das Toluylendiamin auf die Blutkörperchen des Hundes nur schädigend einwirkt in dem Sinne, daß es zur vollständigen Zerstörung der durch dieses Gift lädierten Erythrocyten der Intervention der Milz bedarf. Meine Versuche an entmilzten Hunden konnten *Bantis*[2]) Experimente vollinhaltlich bestätigen und *Vasts*[30]) Befunden das Wort reden. Denn auch ich konnte immer beobachten, daß entmilzte Hunde weit größere Gaben von Toluylendiamin zum Zustandekommen des Ikterus benötigen, gleichgiltig, welcher Zeitraum zwischen Exstirpation der Milz und Beginn der Vergiftung verstrichen war. Anderseits aber war die Entfernung der Milz nicht mehr imstande, das Auftreten des Ikterus hintanzuhalten, wenn vorher dem gesunden Hunde die entsprechende Quantität Toluylendiamin einverleibt worden war. Neben dieser größeren Widerstandsfähigkeit gegen das Gift zeigen entmilzte Hunde auch eine raschere Gewöhnung an dasselbe, so daß Hunden mit 8.000—10.000 *g* nach nicht gar langer Zeit einmalige Dosen von 1·5 *g*, welche hinreichen, einen nicht entmilzten Hund innerhalb längstens 24 Stunden zu töten, verabreicht werden können, ohne ihren Tod zu verursachen. Wenn man auch auf den mikroskopischen Blutbefund bei entmilzten Hunden in diesem Falle nicht all-



zuviel auch Gewicht legen darf, denn es finden sich nach der Operation ohne Einwirkung von Toluylendiamin Normoblasten und eosinophile Zellen, so zeigt derselbe doch interessante Details. Zunächst finden sich ganz auffallend viele rote Blutkörperchen, die im nativen Präparate wie Schatten erscheinen und bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin oder mit *Ehrlichs* Triazidgemisch keinen Farbstoff annehmen. Sie entsprechen den durch das Gift geschädigten Erythrocyten, deren Elimination jedoch infolge Mangels der Milz unterblieben ist. Auch in der Größe zeigen sie Verschiedenheiten und gehören teils Makro-, teils Mikrocyten an. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen sind zwar nicht pathognomonisch, doch begegnet man ihnen sowie auch zweikernigen nicht selten. Endlich ist ein typischer Befund das Auftreten einer großen Menge von Blutplättchen, die zu Gruppen und Haufen beieinanderliegen. Der Harn der entmilzten Hunde wird auch alsbald nach Beginn der Vergiftung dunkler, und diese Veränderung ist wohl zum Teil auf den im Toluylendiamin enthaltenen Farbstoff zurückzuführen. Bei Eintritt des Ikterus jedoch finden sich im Harne außer großen Quantitäten Bilirubin auch Gallensäuren. Letztere lassen sich durch den Tierversuch (*Biedl* und *Kraus*[4]) bequem nachweisen. Einige Tropfen des Harns, einem Kaninchen subdural injiziert, erzeugen die der Taurocholsäure zukommenden Erscheinungen, welche mit Laufbewegungen im Exzitationsstadium beginnen, unter Trismus und Zähneknirschen in das Stadium der Krämpfe mit Opisthotonus übergehen und mit Lähmung letal enden. Unter den klinischen Symptomen der Toluylendiaminvergiftung fällt zunächst die Abmagerung des entmilzten Hundes auf. Derselbe verliert bis zu 50% seines ursprünglichen Körpergewichtes. Später erst wird die Blässe der sichtbaren Schleimhäute deutlich, welche schließlich der ikterischen Verfärbung Platz macht. Die Galle erreicht auch niemals jene zähflüssige, fadenziehende Beschaffenheit, wie man sie bei dieser Vergiftung am normalen Hunde zu sehen gewohnt ist: sie bleibt dünnflüssig, von sattgrüner Farbe.

c) An Hunden mit Ausschaltung der Milz aus dem Kreislauf der Pfortader.

Diese Unterschiede im klinischen Verhalten und im Blutbilde des normalen und entmilzten Hundes bei der Vergiftung mit Toluylendiamin sind augenfällig. Um ihnen nachzugehen und eine Erklärung zu finden, habe ich eine Operationsmethode ausgearbeitet, bei welcher die Milz im Organismus zurückbleibt, ihre direkte Verbindung



mit der Leber jedoch unterbrochen wird. Das Prinzip derselben beruht darauf, das Blut aus der Milzvene kurzen Weges in die Vena cava inferior zu leiten. Zu diesem Behufe wird, nachdem die linke Niere exstirpiert wurde, die Vena lienalis mit der Vena renalis sinistra durch ein Metallringelchen nach der Methode verbunden, welche *Queirolo*[27]) als Modifikation der *Eck*schen Fistel angegeben hat. Dadurch wird die Milz aus dem Kreislauf der Pfortader ausgeschaltet und das gesamte Blut der Milz ergießt sich, ohne vorher die Leber passieren zu müssen, in den rechten Vorhof. Dieser Eingriff wird von den Hunden ohne jeden Anstand vertragen, wofür der Hund, den ich auf der 74. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu demonstrieren Gelegenheit hatte, Zeugnis gab. Derselbe lebt heute noch und hat wesentlich an Gewicht zugenommen.

Auch der so operierte Hund erweist sich widerstandsfähiger gegen das Toluylendiamin; man kann ihm jene Quantitäten dieses Giftes verabreichen, welche der entmilzte Hund zu sich zu nehmen vermag, ohne wesentliche Störungen im Befinden zu zeigen. Als erstes Symptom der Vergiftung tritt die Anämie auf; dieselbe ist klinisch an den sichtbaren Schleimhäuten und am mikroskopischen Blutbefund zu konstatieren; derselbe deckt sich mit dem des normalen Hundes. Erst spät tritt der Ikterus auf; er erreicht aber niemals hohe Grade; darin nähert sich der operierte Hund dem entmilzten. Der Ernährungszustand der operierten Tiere bleibt trotz der Vergiftung ein erträglich guter, so daß der Verlust an Körpergewicht auch bei protrahierten Versuchen nicht mehr als 25% beträgt.

Schwerere histologische Organveränderungen finden sich erst bei subakutem und chronischem Verlauf der Vergiftung. In der Leber sieht man eine deutliche Hyperämie, welche sich sowohl auf das Verteilungsgebiet der Pfortader als auch auf das der Lebervene erstreckt. In Fällen von intensivem Ikterus sind die Gallenkapillaren durch die natürliche Injektion allenthalben sichtbar, während in weniger ausgesprochenen Fällen von Gallenstauung nur das Netzwerk der Kapillaren in einer mittleren Zone zwischen Vena centralis und an der Peripherie des Acinus durch seine Füllung kenntlich ist. In dieses Gebiet fallen auch nicht scharf umgrenzte Herde nekrotischen Lebergewebes, welche im späteren Verlaufe, wie man es an chronisch vergifteten Tieren sieht, zur Resorption gelangen und durch Bindegewebe ersetzt werden. Zugleich stellt sich auch eine Proliferation des interlobulären Gewebes ein, indem nicht nur das Bindegewebe um die Verzweigungen der Vena portae, sondern auch die Gallengänge wuchern. Eine Stauung der Galle in den größeren Gängen des interstitiellen

Gewebes konnte ich jedoch in keinem Falle von Toluylendiaminvergiftung beobachten. Die Wucherung der Gallengänge sowie die Vermehrung des Bindegewebes um die Pfortaderäste ist auch nicht die Folge einer aufsteigenden Cholangitis, denn sowohl Ductus hepaticus, cysticus und choledochus als auch die Papilla duodenalis erwiesen sich immer frei von entzündlichen Prozessen. Dadurch, daß das vermehrte interlobuläre Gewebe mit dem die nekrotischen Herde substituierenden Bindegewebe in Zusammenhang steht, kommt es zur Veränderung der Form der Acini, und durch den Umbau des Lebergewebes entstehen Bilder, welche einer echten Cirrhose nicht unähnlich sind. Diese Ähnlichkeit wird noch erhöht durch fettige Degeneration einzelner Anteile der Acini und Hypertrophie von Leberzellen an der Peripherie der Läppchen. In den nekrotischen Herden sowie in dem an ihre Stelle tretenden Bindegewebe findet sich ein mehr grobkörniges, goldgelbes oder gelbbraunes Pigment, welches jedoch kein Eisen enthält. Diese Veränderungen finden sich in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße je nach dem Grade der Vergiftung bei allen Hunden, seien sie entmilzt oder normal, oder nach der früher erwähnten Methode operiert. Beim normalen Hunde findet man außerdem große, einkernige, mit Pigment beladene Zellen in den Ästen der Vena portae. Die Leber der Hunde ohne Milz und der Hunde mit Ausschaltung der Milz aus dem Pfortaderkreislauf ist reicher an Pigment als die des normalen Hundes; fast alle *Kupffer*schen Sternzellen sowie die Endothelien der Blutkapillaren sind erfüllt von einem feinkörnigen, gelbbraunen Pigment.

Die große, blutreiche Milz zeigt im histologischen Bilde alle Gefäße strotzend gefüllt. Nicht selten kommt es auch zur Extravasation von roten Blutkörperchen in das Gewebe der Pulpa. Die *Malpighi*schen Körperchen in der Milz sind zum großen Teile erhalten, mitunter wird jedoch ihre Peripherie von hyalinen, scholligen Massen gebildet, welche bei *Weigert*scher Fibrinfärbung sich teilweise blau färben und aus umgewandeltem Fibrin hervorgegangen zu sein scheinen. Reichlich findet sich Pigment in der Pulpa in Form größerer und kleinerer Schollen, teils frei, teils in großen, einkernigen Zellen eingeschlossen, die denen in den Gefäßen der Milz und in den Verästigungen der Vena portae in der Leber gleichen. Dasselbe gibt zum Teil die Eisenreaktion. Die Milz, welche aus dem Kreislaufe der Pfortader ausgeschaltet wurde, enthält auch ohne Anwendung von Toluylendiamin einige Zeit nach der Operation schon große Mengen von Pigment, so daß die Ablagerung des Pigmentes infolge der Wirkung des Toluylendiamins nicht mehr so deutlich ist.

Die Veränderungen in den Nieren beschränken sich auf parenchymatöse und fettige Degeneration der Epithelien und auf spärliche körnige, geronnene Massen in den Harnkanälchen, welche in den Sammelröhren zu hyalinen Zylindern verschmelzen.

Die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes der entmilzten und der operierten Hunde ergibt das Vorhandensein von spärlichem gelbbraunen Pigment, welches beim normalen Hunde sich nur im Knochenmarke vorfindet.

Aus meinen Versuchen geht demnach hervor, daß das Toluylendiamin für den Hund ein Blutgift in dem Sinne von *Vast* ist, daß nämlich das Toluylendiamin die roten Blutkörperchen nur schädigt, während ihre vollständige Zerstörung der Milz obliegt. Das daraus gebildete Pigment wird durch große, einkernige Zellen auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt und hier weiter zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Die veränderte, an Gallenfarbstoff reichere Galle kann, wenn ihre Konsistenz einmal einen gewissen Grad erreicht hat, nicht mehr in die größeren Gallenwege abfließen, sie stockt schon in den Kapillaren, welche schließlich rupturieren und ihren Inhalt zum Teil in die angrenzenden Lymphwege, zum Teil zwischen die Leberzellen ergießen. Diese aus dem Zusammenhange gerissenen Elemente fallen der Nekrose anheim. Wenn es auch beim Tiere nicht gelingt, durch die von *Eppinger*[10]) angegebene Methode diese Zerreißungen der Gallenkapillaren darzustellen, so sprechen doch auch die mit Hämatoxylin-Eosin und die mit Karmin gefärbten Schnitte dafür, daß es sich beim Hunde nach Toluylendiaminvergiftung um analoge Veränderungen handelt, wie man sie beim Menschen nach schwerem Ikterus sieht. Denn auch an meinen Präparaten konnte ich mit Sicherheit feststellen, daß der Grad und die Ausdehnung der Läsionen in der Leber vom Grade des überstandenen Ikterus abhängt. War der Ikterus hochgradig, so findet man jenen Stellen entsprechend, wo die Gallenstauung am intensivsten ist, das ist in einer intermediären Zone zwischen Zentrum und Peripherie der Läppchen, die Leberzellen in Nekrose bei gleichzeitiger Unterbrechung der sonst gleichmäßigen Injektion des Netzwerkes der Gallenkapillaren.

In meinen Versuchen war der Ductus choledochus immer durchgängig, und es fanden sich weder an ihm noch an der Schleimhaut des Duodenums entzündliche Veränderungen. Auch der Umstand, daß die größeren Gallengänge des interlobulären Gewebes nicht erweitert sind, spricht gegen das Zustandekommen des Ikterus bei dieser Vergiftung durch Stauung der Galle in den großen Ausführungswegen (Ductus hepaticus und Ductus choledochus). Der Übertritt der Galle



und die eigentliche Stauung der Galle ist in den Acinis selbst gelegen und die Ursache des Ikterus ist die Sekretion von gallenfarbstoffreicher, dickflüssiger Galle durch die Leberzelle.

Außer dieser Ähnlichkeit mit den Leberveränderungen bei chronischem Ikterus des Menschen zeigt der Hund nach lange dauernder Vergiftung mit Toluylendiamin eine Wucherung und Vermehrung des interlobulären Bindegewebes, eine Substitution der nekrotischen Parenchymanteile durch Bindegewebe, Hypertrophie der peripher im Acinus gelegenen Leberzellen und endlich Proliferation der interstitiellen Gallengänge.

Die Milz, welche makroskopisch durch ihre Größe und ihre dunklere Färbung sich auszeichnet, enthält zahlreiche rote Blutkörperchen, welche sich nicht mehr gut färben. Es sind das die durch das Toluylendiamin geschädigten Erythrocyten, welche in der Milz zurückgehalten werden. Beim entmilzten Hunde werden die lädierten Erythrocyten aus der Zirkulation nicht ausgeschaltet, sie bleiben im Blutstrom und infolgedessen wird auch nicht jene reichliche Menge von Blutpigment frei, welche zur Bildung einer gallenfarbstoffreichen Galle Veranlassung gibt. Beim Hunde mit der Milznierenvenenfistel werden zwar die geschädigten roten Blutkörperchen in der Milz zurückgehalten, es gelangt aber das daraus gebildete Pigment nicht geraden Weges in die Leber, sondern erst auf dem Umwege des gesamten Körperkreislaufes. Unter diesen Versuchsbedingungen fehlt ebenfalls die Zufuhr großer Mengen von Blutpigment zur Leber, und es kommt daher auch nicht zu jener Pleiochromie der Galle.

d) Bei der Katze.

Für die Katze stellt das Toluylendiamin ein weit intensiveres Gift dar und erzeugt schon nach verhältnismäßig kleinen Gaben Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. Zu einem allgemeinen Ikterus mit Beteiligung der äußeren Decken kommt es nur ausnahmsweise. Bei meinen Versuchen konnte ich ihn nur einmal beobachten, und ich vermag nicht anzugeben, auf welchen Umstand der allgemeine Ikterus in diesem Falle zu beziehen war. Zumeist beschränkt er sich auf die inneren Organe und reicht über das subkutane Fettgewebe nicht hinaus. Auch bei der Katze findet man die Milz bei Vergiftung mit Toluylendiamin größer, dunkler und blutreicher. Ihre Pulpa enthält blasse, ausgelaugte Erythrocyten und körniges Blutpigment.

Die Wirkung des Toluylendiamins auf die roten Blutkörperchen der Katze ist weit stärker schädigend als beim Hunde und nähert sich



der Wirkung spezifischer hämolytischer Immunsera. Es bleibt daher auch die Entfernung der Milz ohne Einfluß auf den Verlauf der Toluylendiaminvergiftung. Auf einen klinischen Befund muß jedoch ganz besonders hingewiesen werden: es fehlt bei entmilzten Katzen trotz bestehender Hämoglobinämie die Hämoglobinurie, welche bei normalen Katzen niemals ausbleibt. Den Katzen geht auch die Fähigkeit ab, sich an dieses Gift zu gewöhnen; wiederholt gegebene kleinste Dosen führen unaufhaltsam unter zunehmender Anämie und Abmagerung den Tod der Tiere herbei, selbst wenn gegen Ende der Vergiftung die Verabreichung des Toluylendiamins eingestellt wird.

Die Versuche mit Toluylendiamin an Katzen sind für die Frage der Pathogenese des Ikterus von ganz wesentlicher Bedeutung, da sie die Verbindung herstellen zwischen den Versuchen mit Toluylendiamin und den Versuchen mit dem spezifischen Immunhämolysin an Hunden und den Zusammenhang zwischen Auflösung der roten Elemente des Blutes und Auftreten von Ikterus aufzuklären vielleicht imstande sind. Das differente Verhalten normaler und entmilzter Katzen in Bezug auf die Ausscheidung des frei gewordenen Blutfarbstoffes ist sehr auffallend. Dasselbe wiederholt sich auch bei den Hunden, die mit hämolytischem Immunserum vergiftet werden.

Durch wiederholte intraperitoneale Injektionen von Hundeblutkörperchen an Kaninchen gewinnt man ein Serum, welches für Hundeblutkörperchen exquisit lytisch wirkt. *Kraus* und *Sternberg*[18]) haben nun gezeigt, daß dieses Immunserum auch im Organismus auflösend auf die roten Blutkörperchen wirkt. Auch das durch Erhitzen inaktivierte Serum wirkt hämolytisch, indem es im Tierkörper regeneriert wird. Subkutane oder intravenöse Injektion eines solchen Immunhämolysins ruft Hämoglobinämie und Hämoglobinurie hervor und kann den Tod der Tiere innerhalb der ersten 24 Stunden zur Folge haben. Ist die Wirkung des Serums weniger intensiv, so überleben die Tiere mehrere Tage und zu den erwähnten Symptomen gesellt sich ein intensiver Ikterus. In der Leber findet sich fettige Degeneration im Zentrum der Acini, welche *Kraus* und *Sternberg*[18]) als Folge der Anämie auffassen, welche sich im Anschlusse an die Hämolyse einstellt.

Bei den Hunden, welche während des Lebens einen deutlichen Ikterus zeigen, erscheinen nicht nur die großen Gallengänge des interacinösen Gewebes erweitert und mit Galle gefüllt, sondern auch die feinen Kapillaren in den Läppchen sind durch die natürliche Injektion sichtbar gemacht. Endlich erwähnen *Kraus* und *Sternberg*[18]) noch kleine nekrotische Herde des Leberparenchyms, welche



sie mit der Gallenstauung in Zusammenhang bringen. Die Milz, welcher die Aufgabe zufällt, die geschädigten Erythrocyten aus der Zirkulation zu schaffen, ist in ihrer Pulpa voll von Schatten roter Blutkörperchen, denen das hämolytische Serum ihren Farbstoff entzogen hat. Entsprechend der Hämoglobinurie enthalten die Harnkanälchen Blutzylinder und hyaline Zylinder, welche bei den ikterischen Tieren durch den ausgeschiedenen Gallenfarbstoff eine grünliche Färbung erhalten. Hämosiderin läßt sich in Form gröberer und feinerer Körnchen in der Leber und Milz nachweisen; zum Teil ist es frei im Gewebe der Milzpulpa, zum Teil in Zellen eingeschlossen, so namentlich in den Endothelzellen der Leberkapillaren.

Zwischen den Veränderungen bei der Vergiftung mit Toluylendiamin und den Veränderungen durch ein solches hämolytisches Immunserum für den Hund bestehen gewisse Ähnlichkeiten. Um Vergleiche der Wirkungsweise dieser beiden Gifte anstellen zu können, habe ich eine Anzahl von Kaninchen mit Hundeblut immunisiert und so ein hämolytisches Immunserum gewonnen. Bei der Immunisierung der Kaninchen muß man die Vorsicht walten lassen, den Tieren zwischen den einzelnen Injektionen einen größeren Zeitraum zu ihrer Erholung zu gönnen, um nicht durch allzu rasch aufeinanderfolgende Injektionen frühzeitig Tiere zu verlieren. Es empfiehlt sich daher, durch die Wage sich von ihrem Gesundheitszustande zu überzeugen und erst dann die Injektion vorzunehmen, wenn das Kaninchen annähernd sein früheres Körpergewicht erreicht hat. Die Injektion erfolgt intraperitoneal, anfangs 10 cm^3 defibrinierten Hundeblutes. Im Verlaufe der Immunisierung konnte ich allmählich bis auf 20—25 cm^3 pro dosi steigen. Die Tiere erhielten im ganzen zwischen 80 und 120 cm^3 Hundeblut injiziert.

Um diese Quantitäten beibringen zu können, bedarf es aber immerhin eines Zeitraumes von drei bis vier Monaten. Das Serum habe ich meinen Hunden in der Mehrzahl der Fälle subkutan beigebracht, da es mir darauf ankam, ein länger anhaltendes Krankheitsbild zu erzielen, in welchem der Ikterus zur vollen Entwickelung gelangen kann. In meiner früheren Arbeit [16]) habe ich drei Versuche dieser Serie nur kurz erwähnt, da es mir aus äußeren Gründen damals nicht möglich war, die histologische Untersuchung auf verschiedene Härtungsmetoden auszudehnen. Es sei mir daher gestattet, dieselben hier zu wiederholen und sie durch eine detaillierte Schilderung der histologischen Befunde zu ergänzen.

II. Versuche mit hämolytischem Immunserum.

Versuch I. Einem ein Jahr alten, 6900 *g* schweren Hunde wurden 3·5 cm^3 des Immunhämolysins I unter die Haut des Rückens injiziert. Am dritten Tage ist das Tier matt und hinfällig. Die Injektionsstelle ist schmerzhaft. An den Skleren ist eine deutliche, aber nicht sehr intensive ikterische Färbung zu sehen. Der intensiv rot gefärbte Harn ist reich an Hämoglobin. Der Zustand des Tieres verschlechtert sich in den beiden folgenden Tagen: es nimmt keine Nahrung zu sich, ist somnolent und liegt zumeist. Am sechsten Tage stirbt das Tier. Es besteht deutliche Hämoglobinämie, und in mikroskopischen Präparaten sieht man zahlreiche blasse, ausgelaugte rote Blutkörperchen, neben Erythrocyten von verschiener Form und Gestalt. Auch kernhaltige rote Blutkörperchen sind nicht selten.

Es besteht ein ausgesprochener Ikterus der Skleren, der Schleimhäute und des subkutanen Gewebes. Die Leber ist nicht vergrößert, deutlich gelb gefärbt und ihre Zeichnung erhalten. Die Gallenblase ist nicht erweitert und enthält dunkle, flüssige Galle. Die um das Vierfache ihres Volumens vergrößerte Milz ist blaurot und sukkulent. Am Durchschnitte quillt die Pulpa vor. Die Nieren sind von braunroter Farbe; der in der Harnblase vorgefundene Harn ist blutig gefärbt. In den langen Röhrenknochen findet sich reichlich rotes Mark.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fällt in der Leber die ungleichmäßige Färbung auf. Es wechseln deutlich tingierte Anteile mit hellen, fast ungefärbten Partien ab. Diese bilden Herde von verschiedener Größe und Anordnung und betreffen zumeist nur kleinere Anteile von Läppchen. Sie liegen in den Acinis selbst und reichen nur selten bis an die Peripherie. In diesen Herden sind die im Zentrum gelegenen Leberzellen zerfallen und bilden einen körnigen Detritus, der sich diffus mit Hämatoxylin und Eosin färbt. An den Rändern dieser herdförmigen Nekrosen des Lebergewebes findet man Leberzellen, deren Kerne sich schlecht tingieren und deren Protoplasma, von hellen Lücken durchsetzt, einen wabigen Bau zeigt. Diese gehen allmählich in das nekrotische Zentrum über. Wie die Färbung mit Osmiumsäure zeigt, handelt es sich hier nicht um eine fettige Degeneration, denn auch bei dieser Präparation bleiben die Lücken im Protoplasma ungefärbt. Das erhaltene Lebergewebe besteht aus wenig veränderten Zellen, nur an der Peripherie der Acini erscheinen sie größer und enthalten mitunter zwei Kerne. In Präparaten, welche in Sublimat fixiert wurden, fallen intensiv dunkel gefärbte, ziemlich große Kerne auf. Sie liegen zum Teil zwischen den Bälkchen der Gefäßwand an oder in größeren Gefäßstämmen der Vena portae. Sie gehören großen, runden Zellen an, deren Protoplasma deutlich granuliert ist. Die Gallenstauung ist an allen Schnitten sichtbar. Es sind namentlich die größeren Gallengänge des interacinösen Gewebes erweitert und enthalten eine durch die Härtung fädig-streifig gewordene Galle, deren Schleimgehalt vermehrt ist, da sie sich mit Hämatoxylin dunkelblau färbt. Die Gallenstauung läßt sich weiter in den Rand der Läppchen verfolgen, woselbst größere Gallenkanälchen erweitert und mit Galle gefüllt sind. Im Innern



der Acini sieht man zumeist nur Tropfen eingedickter Galle, welche den Knotenpunkten des Kapillarnetzes entsprechen. Durch die Fixierung in *Müller*scher Flüssigkeit gelingt es aber auch, das gesamte gefüllte System der Gallenkapillaren darzustellen. Diese Härtung läßt weiters in den weiten Kapillaren der Läppchen erkennen, daß neben den Blutkörperchen noch eine körnig-krümelige Masse den Inhalt derselben bildet. Auch diese nimmt durch das Hämatoxylin einen leicht bläulichen Ton an. Eisen findet sich in den Schnitten nach Alkoholkonservierung in den *Kupffer*schen Sternzellen und in großen, mononukleären Zellen im Lumen der Blutgefäße. Zum Teil ist es an ein gelbbraunes Pigment gebunden, zum Teil wird es erst bei der mikrochemischen Reaktion mit Ferrocyankalium sichtbar.

Die Milz erscheint wie hämorrhagisch infarziert. Das ganze Pulpagewebe ist durchsetzt von roten Blutkörperchen, deren Struktur und Tingibilität nur zum Teil erhalten ist. Oft erscheinen sie zu Schollen zusammengeballt oder als ungefärbte Schatten. Von den Follikeln sind nur spärliche Reste erhalten, welche als ein schmaler Saum die zentralen Gefäße umgeben. Die Ränder der Follikel sind ersetzt von homogenen Massen, welche hyalin gewordenes Fibrin zu sein scheinen. Alle Blutgefäße sind erweitert und enthalten Blutkörperchen, welche wie aneinandergeklebt, homogen erscheinen. Kleinere Gefäße sind durch granulierte und hyaline Massen thrombosiert. Relativ am besten erhalten sind die Trabekeln. Eisen läßt sich nach Härtung in Alkohol nachweisen; es liegt meist frei im Gewebe der Pulpa und ist gebunden an ein goldgelbes Pigment, welches in Form von Kügelchen in der ganzen Milz sich vorfindet. Um größere Gefäße und auch in deren Lumen sieht man große, mononukleäre Zellen mit Pigmentkörnchen beladen.

Eine schwere Schädigung haben auch die Nieren erfahren. Die *Bowman*sche Kapsel ist gut auf das Doppelte ihres Fassungsraumes erweitert und enthält ein eiweißreiches Transsudat, dessen krümelige und körnige Niederschläge den größten Teil des Kapselraumes erfüllen. Dasselbe komprimiert die Glomeruli, deren Schlingen an die eine Wand der Kapsel gedrängt werden. Die gewundenen Harnkanälchen sind weit und enthalten die gleichen körnigen, geronnenen Massen. Dieselben verschmelzen in den geraden Harnkanälchen und in den Sammelröhren zu Zylindern von deutlich grüner Farbe. Von den Epithelien sind die der Tubuli contorti am schwersten geschädigt. Sie erscheinen abgeplattet und sind zum großen Teile nekrotisch. Ihre Kerne färben sich nicht, das Protoplasma der einzelnen Elemente grenzt sich nicht scharf ab und geht in den Inhalt der Kanälchen über. Gegen die Pyramiden zu werden die Epithelien deutlicher, da sie nicht einer so schweren Degeneration anheimgefallen sind. Mit Osmiumsäure lassen sich keine Fettröpfchen in dem Epithel der Niere nachweisen. Es handelt sich hier um eine schwere parenchymatöse Degeneration, welche stellenweise bis zur vollständigen Nekrose geführt hat. Das Gewebe zwischen den Harnkanälchen ist gelockert durch Erweiterung der Lymphgefäße und -spalten, die mit krümelig-körnigen Massen erfüllt sind.

Das Knochenmark ist reich an Blut und Zellen. Man findet viele kernhaltige rote Blutkörperchen und große, einkernige Zellen, welche ein eisenhältiges Pigment enthalten.



Versuch II. Hund, 7400 *g* schwer, 18 Monate alt, entmilzt, erhält 3·5 cm^3 hämolytisches Serum I unter die Haut gespritzt. Tags darauf ist er matt, frißt nicht und stirbt am Nachmittage desselben Tages. Auch bei ihm ist die Injektionsstelle schmerzhaft. Der Harn ist dunkelgelb, enthält aber kein Hämoglobin. Weder an den Skleren noch an der Schleimhaut des Mundes läßt sich eine ikterische Färbung nachweisen.

Bei der sofort nach dem Tode vorgenommenen Obduktion zeigt sich eine gelbe Verfärbung des subkutanen Gewebes. Die Leber ist hyperämisch, die Galle dunkel und dünnflüssig. Die Nieren sind blutreich und braunrot gefärbt. Das Knochenmark ist sukkulent und rot. In der Harnblase finden sich einige Kubikzentimeter Harn; derselbe ist bernsteingelb und frei von Hämoglobin.

Histologisch läßt sich feststellen, daß die Hyperämie namentlich die zentralen Anteile der Acini in der Leber betrifft. Die Leberzellen sind allenthalben gut erhalten, ihr Protoplasma ist deutlich körnig. Nekrotische Herde, wie ich sie beim nicht entmilzten Tiere beobachten konnte, finden sich nicht. Die Gallenstauung ist weit geringer als im vorhergehenden Versuche. Sie beschränkt sich auf die größeren Gallengänge des interstitiellen Bindegewebes und auf einzelne Tropfen eingedickter Galle, welche sich vereinzelt im Innern der Läppchen vorfinden. Eine vollständige Injektion des Kapillarsystems der Gallenwege fehlt. Die Galle hat auch nicht jene schleimige Beschaffenheit, wie ich sie im früheren Versuche beschrieben habe; der Inhalt der größeren Gallengänge färbt sich nicht mit Hämatoxylin, sondern behält seine gelbgrüne Farbe. Dagegen besteht auch hier der Inhalt der Blutgefäße neben Blutkörperchen aus einer körnig-krümeligen Masse, die sich namentlich nach Härtung in *Müller*scher Flüssigkeit deutlich blau färbt. In der Leber findet sich kein Pigment und kein Eisen.

Die Nieren sind hochgradig hyperämisch. Ihre Epithelien sind größtenteils erhalten und quellen gegen das leicht erweiterte Lumen der Harnkanälchen vor. Das Protoplasma ist körnig, die Zellkonturen sind undeutlich und verwischt. Ganz vereinzelt findet sich eine oder die andere Epithelzelle, deren Kern sich nicht mehr färbt. Fetttröpfchen lassen sich durch Osmiumsäure nicht nachwesen. Die *Bowman*sche Kapsel ist von den Glomerulis etwas abgehoben und der so zustande gekommene Raum enthält körnig-krümelige Massen, die auch das Lumen der Harnkanälchen erfüllen.

Das Knochenmark ist sehr blutreich und läßt eine große Zahl von Schatten roter Blutkörperchen erkennen. Kernhaltige Erythrocyten und viele große, einkernige Zellen, welche mit Pigment beladen sind, vervollständigen das Bild.

Vergleicht man diese beiden Versuche, so zeigt sich klinisch ein auffallender Unterschied, nämlich der, daß der normale Hund Hämoglobinurie zeigte, welche beim entmilzten Hunde fehlte. Alle übrigen Differenzen sind geringfügiger Natur; es fehlt beim entmilzten Tiere die Stauung in den Gallenkapillaren, es fehlen auch die nekrotischen Herde von Leberparenchym; ebenso sind auch die Läsionen in den Nieren



geringer und entsprechen degenerativen Prozessen, die noch zu keiner Nekrose geführt haben, da die Giftwirkung wenig mehr als 24 Stunden gedauert hatte. Es lassen sich also diese Differenzen aus der kurzen Dauer des Experimentes allein erklären. Ich möchte nur noch die Beschaffenheit der Galle hervorheben, welche sich bei der Obduktion durch eine dunklere Färbung bei nicht veränderter Konsistenz auszeichnete und die in den mikroskopischen Schnitten durch Hämatoxylin nicht tingiert wurde.

Versuch III. 18 Monate alter Hund, 10.200 *g* schwer, wurde vor 60 Tagen nach der von mir beschriebenen Methode zur Ausschaltung der Milz aus dem Portalkreislauf operiert. Ich injizierte ihm entsprechend seinem höheren Gewichte die größere Menge von 5 cm^3 desselben hämolytischen Serums I unter die Rückenhaut. Am folgenden Tage ist er matt und frißt nicht. Die Injektionsstelle ist äußerst schmerzhaft. Die Mattigkeit nimmt rapid zu; am Nachmittage liegt er regungslos da und wird am Morgen des dritten Tages tot aufgefunden. Der Harn enthält Hämoglobin.

Weder Skleren noch Mundschleimheit sind ikterisch, doch läßt sich bei der Obduktion eine Gelbfärbung des subkutanen Fettgewebes konstatieren. Das Herz ist blaß und enthält Kruormassen. Die Milz ist enorm vergrößert, blaurot, ihre Kapsel prall gespannt; beim Einschneiden fließt die Pulpa wie Muß aus. Außer einzelnen Adhäsionen des Netzes mit dem Magen finden sich keine Residuen der Operation. Das Metallringelchen ist in eine Schwiele eingebettet und gestattet den Abfluß des Blutes aus der Milzvene. Auch die Leber ist blutreich und zeigt deutlich erhaltene Zeichnung. Die Gallenblase ist mäßig erweitert und enthält dünnflüssige, grüne Galle. Die Niere ist vergrößert, mit Blut gefüllt und leicht gelblich gefärbt. Das Knochenmark ist wenig sukkulent, braunrot. Die Harnblase ist gefüllt mit einem blutig gefärbten Harn.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber läßt eine deutlich erhaltene Struktur erkennen. Zwischen den mäßig erweiterten Kapillaren, welche reichlich Leukocyten enthalten, liegen die etwas verschmälerten Bälkchen der Leberzellen. Diese färben sich in Kern und Protoplasma gut, letzteres erscheint etwas stärker gekörnt. Gegen das Zentrum der Acini, wo die Blutfülle am stärksten ist, finden sich vereinzelt kleinste Herde, in welchen die Leberzellen durch Einlagerung ungefärbter Räume in ihr Protoplasma heller erscheinen. Osmiumpräparate lehren, daß es sich nicht um Fett handelt. Die Kerne dieser Zellen färben sich auch weniger intensiv. Im interacinösen Gewebe fallen eingewanderte Rundzellen auf, welche alle mononuklear, zum Teil Lymphocyten, zum Teil vom Typus der Plasmazellen sind. Die größeren Gallengänge sind deutlich durch angestaute gelbgrüne Galle erweitert. Weiter in die Acini läßt sich jedoch die Gallenstauung nicht verfolgen. Die schon in den früheren Versuchen beschriebenen krümelig-körnigen, bei *Müller*-Härtung sich mit Hämatoxylin blau färbenden Massen in den Blutgefäßen, namentlich in den Kapillaren, finden sich auch in diesem Falle. Pigment und Eisen fehlen in allen Schnitten, obwohl in den Gefäßen der Porta große einkernige Zellen nicht spärlich sind.



Die Blutfülle der Milz ist enorm. Alle Gefäße sind maximal erweitert und strotzend gefüllt, das Gewebe der Pulpa ist durchsetzt von ausgetretenen roten Blutkörperchen. Von den Follikeln sind nur mehr die Zentren um die Gefäße erhalten und selbst die Trabekel erscheinen mitunter weniger zellreich und hyalin. Die Reste der Follikel sind umgeben von homogenen, hyalinen Massen. In kleineren Blutgefäßen sieht man ihren Inhalt zu hyalinen Schollen umgewandelt. Das Pigment findet sich größtenteils frei in der Pulpa in Form größerer und kleinerer, goldgelber Tröpfchen, die teilweise auch Eisenreaktion geben. Spärliche große Zellen in der Umgebung von Gefäßen nehmen dieses Pigment in ihr Protoplasma auf.

Weniger tiefgreifend ist die Schädigung der hypertrophischen Niere. Ein körniges Transsudat erfüllt den Raum der *Bowman*schen Kapsel und geht auch in den Inhalt der zugehörigen Tubuli contorti über, welche dadurch leicht erweitert sind. Andere Harnkanälchen lassen kein Lumen erkennen, indem die vorquellenden, stark gekörnten Epithelien dasselbe verlegen. Diese Degeneration führt jedoch zu keiner ausgedehnten Nekrose des Epithels. Die Blutgefäße sind weit und enthalten neben Blutkörperchen die schon wiederholt beschriebenen, körnig-krümeligen Massen. Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen finden sich auch in der Niere in Form zerstreut gelegener Herde in Rinde und Mark.

Das Knochenmark ist so zellreich, daß man fast keine Fettzelle sieht. In großen, mononukleären Zellen, die zahlreich vertreten sind, findet sich eisenfreies, gelbbraunes Pigment.

Die Alveolen der Lunge sind zum Teil erfüllt von einem körnig-krümeligen Transsudat, welches jedoch vollkommen zellfrei ist.

Die beschriebenen drei Versuche ergänzen sich, was die Dauer der Vergiftung anlangt. Am kürzesten überlebte der Hund, dessen Milz entfernt wurde (Versuch II), dann erlag der Hund mit der Ausschaltung der Milz aus dem Kreislaufe der Pfortader der Vergiftung und sechs Tage nach der Injektion des hämolytischen Serums starb der normale Hund. Das Immunhämolysin ist eine Substanz, welcher die Fähigkeit zukommt, die roten Blutkörperchen der entsprechenden Tiergattung nicht nur im Organismus, sondern auch schon in vitro auszulaugen und aufzulösen. Um seine ganze zerstörende Wirkung auszuüben, bedarf es also nicht erst wie bei der Vergiftung des Hundes mit Toluylendiamin noch der Intervention der Milz. Das spezifische Immunhämolysin wirkt auf die roten Blutkörperchen auflösend, das Toluylendiamin schädigt dieselben. Es ist demnach auch a priori nicht zu erwarten, daß die Entfernung der Milz oder deren Ausschaltung aus dem Kreislauf der Pfortader von nennenswertem Einfluß auf den Verlauf der Vergiftung ist. Die operierten Tiere scheinen nicht nur gegen das Gift nicht widerstandsfähiger zu sein, sondern es macht den Eindruck, als würde der vorgenommene Eingriff sie bis zu einem gewissen Grade geschädigt haben, so daß sie der Vergiftung früher



erliegen. Im klinischen Bilde fällt noch die Differenz auf, daß der normale Hund und der Hund mit der Milz-Nierenvenenfistel Blutfarbstoff mit dem Harn ausscheiden, während der milzlose Hund keine Hämoglobinurie zeigt. Ein Analogon hierzu findet man bei der Vergiftung von Katzen mit Toluylendiamin, indem die normale Katze auf diese Substanz konstant mit Hämoglobinurie reagiert, welche bei der entmilzten Katze ausbleibt. In allen Fällen aber findet sich freier Blutfarbstoff im Blutserum der Tiere gelöst. Es nähert sich demnach die Wirkung des Toluylendiamins bei der Katze der eines hämolytischen Immunserums, welches ein Blutgift im wahrsten Sinne ist und auch ohne Organintervention die roten Blutkörperchen zu lösen vermag.

Die histologischen Organveränderungen sind in den erwähnten drei Versuchen keine wesentlich verschiedenen und stellen fortlaufende Grade der Giftwirkung des Hämolysins dar, entsprechend der Dauer der Vergiftung. Bevor ich diese im Zusammenhange bespreche, will ich noch einige Versuche beschreiben.

Versuch IV. Hund, 4800 *g* schwer, erhält 4·8 cm^3 hämolytischen Serums II in die Vena jugularis externa dextra injiziert. Sofort nach der Injektion erbricht das Tier wiederholt und setzt nach 15 Minuten mehrere blutige, dünnflüssige Stühle ab. Der anfangs ziemlich gute Zustand des Tieres verschlechtert sich zusehends; es legt sich nieder, wird somnolent, die Reflexe erlöschen allmählich. Dieser komatöse Zustand wird durch tonische Krampfanfälle unterbrochen, welche von einem Aufschrei begleitet sind. In einem solchen Anfalle verendet der Hund $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion.

Die Obduktion wird sofort nach dem Tode vorgenommen. In der Bauchhöhle finden sich etwa 30 cm^3 freier, blutig gefärbter Flüssigkeit. Die darin enthaltenen roten Blutkörperchen erscheinen blaß und agglutiniert. Das aus dem Kadaver genommene Blut gerinnt nicht, es ist dunkel und zeigt eine ganz auffallende Klebrigkeit der roten Blutkörperchen, welche, zu Massen zusammengeballt, in physiologischer Kochsalzlösung im Mikroskope schwimmen. Löst sich durch den Flüssigkeitsstrom ein Blutkörperchen von dem Agglomerate los, so wird es, da es immer die Tendenz hat, an den anliegenden Erythrocyten haften zu bleiben, in die Länge gezogen und erhält eine fast spindelige Gestalt. Ist es einmal losgerissen, so nimmt es rasch wieder die Scheibenform an. Die Serosa des Magens und Darmes ist durchsetzt von zahlreichen punkt- und strichförmigen Hämorrhagien. Das Netz ist hyperämisch und zeigt an ausgespannten und fixierten Präparaten hyaline Massen, hervorgegangen aus zusammengeklebten Erythrocyten, in den Kapillaren. Die Leber ist enorm blutreich, vergrößert und dunkelrot, ihre Ränder sind plump. Die Gallenblase enthält dünnflüssige, helle Galle. Die Milz ist vergrößert, dunkel blaurot, die Nieren sind hyperämisch, und in der Harnblase finden sich einige Kubikzentimeter hellgelben Harnes.

Im Mikroskope erscheinen die Zellbalken der Leber verschmälert durch Kompression seitens der stark erweiterten Blutkapillaren. Es färben sich nicht nur die Kerne der Leberzellen schlechter, sondern auch ihr Protoplasma erscheint homogen, wie gequollen und ohne Körnelung. Die Konturen der Leberzellen sind gegeneinander nur undeutlich, gegen die Gefäße grenzen sie sich jedoch scharf ab. Sämtliche Blutkapillaren sind stark erweitert und lassen ihre Wand erkennen, welche jedoch den Zellbalken nicht anliegt. Die so zur Ansicht gebrachten Räume sind Lymphräume, welche geronnene krümelige Massen und rote Blutkörperchen enthalten. Die Blutfülle ist eine vorwiegend venöse und betrifft Vena centralis und Verästigungen der Pfortader gleichmäßig. Die Erweiterung der Lymphgefäße im Innern der Läppchen erstreckt sich auch auf die Lymphgefäße um die größeren Gefäßzweige der Vena hepatica und ·porta. In der Leber findet sich kein Pigment, kein Eisen und keine Gallenstauung.

Eine hochgradige Stauung mit ausgedehnter Extravasation von roten Blutkörperchen besteht in der Milz. Dieselbe betrifft die Milzpulpa und die Randanteile der Follikel, von denen nur spärliche Reste um die zentrale Arterie erhalten sind. Ein größtenteils eisenhältiges Pigment liegt in Form von Tröpfchen frei und in Zellen des gelockerten Pulpagewebes.

Die Nieren sind hyperämisch und die Glomeruli scheiden eine eiweißreiche Flüssigkeit aus, welche ihre Kapsel abhebt. Die Harnkanälchen sind erweitert, die Epithelien derselben, namentlich der Tubuli contorti, gequollen und stark gekörnt, ohne daß die Kerne ihre Tingibilität einbüßen.

Versuch V. Hund, 5200 *g* schwer, dessen Milz vor acht Tagen entfernt worden war, erhält in die Vena jugularis externa dextra 5·2 cm^3 hämolytisches Serum II injiziert. Sofort nach der Injektion stellt sich heftiges Erbrechen ein, das Tier liegt dann mit herabgesetzten Reflexen, schwer dyspnoisch, regungslos da. Dieser Zustand hält zehn Minuten an. Der Hund setzt dann unter heftigem Pressen mehrere breiige, blutig gefärbte Stühle ab. Im Verlaufe von einer Stunde erholt sich das Tier allmählich, die Atmung ist weniger angestrengt, der Hund erhebt sich, geht herum, nimmt aber außer Wasser keine Nahrung zu sich. Am Morgen des folgenden Tages wird er tot aufgefunden.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle erscheint dieselbe erfüllt von einer zahlreiche rote Blutkörperchen enthaltenden Flüssigkeit. Zwischen Leber und Zwerchfell liegt ein größeres Blutgerinnsel. Die Leber ist mit Blut gefüllt, ihre Zeichnung erhalten. Die Gallenblase ist nicht erweitert und enthält dünnflüssige, helle Galle. Die Nieren sind hyperämisch. In der Harnblase finden sich zirka 80 cm^3 gelben Harnes.

Die histologische Untersuchung zeigt eine starke Blutfülle der Kapillaren in der Leber. Sie ist am stärksten im Verteilungsgebiete der Vena hepatica, so daß im Zentrum der Läppchen die Leberzellbalken durch die erweiterten Kapillaren komprimiert erscheinen. Die Kerne der Leberzellen verlieren hier auch ihre Färbbarkeit, ihr Protoplasma ist verquollen, zum Teil mehr homogen und einzelne Leberzellen sind schon zu Schollen zerfallen. Diese Anteile der Acini erscheinen heller, indem sich nur die Kerne der *Kupffer*schen Sternzellen und der Kapillarendothelien färben, und kon-

trastieren dadurch zu der Peripherie der Läppchen. Der Zusammenhang dieser in Nekrose begriffenen Anteile der Leber leidet noch dadurch, daß zahlreiche rote Blutkörperchen aus den Gefäßen getreten sind. Indem in die abgestorbenen Leberzellen Blutfarbstoff diffundiert, erhalten dieselben einen rötlichgelben Farbenton, welcher dem ganzen Herde eine Ähnlichkeit mit hämorrhagisch infarziertem Gewebe gibt. Die Randpartien der Acini sind allenthalben gut erhalten. Eine augenfällige Veränderung der Leberzellen wird an Schnitten, welche in Alkohol fixiert wurden, sichtbar. An den Rändern der nekrotischen Herde nehmen Teile und ganze Gruppen von Leberzellen eine intensive blaue Färbung an. Dieselbe ist nicht gleichmäßig, sondern es sind Krümel und Schollen des Protoplasmas, welche sich in dieser Weise tinktoriell verhalten. Wo die Leberzellen noch in ihrem Verbande zu Balken angeordnet sind, unterliegt es keinem Zweifel, daß es sich um eine eigenartige Veränderung des Protoplasmas handelt. Ist dieser Zusammenhang einmal gelöst, so wird es schwer zu entscheiden, welcher Zellart diese Gebilde zuzurechnen sind. Größere Anhäufungen von Fett fehlen, doch enthalten alle Leberzellen feinste Fetttröpfchen, welche sich in beschränkter Zahl um den Kern gruppieren, etwa so, wie man es häufig bei der Anhäufung von Eisenpigment in der Leberzelle sieht. In den nekrotischen Herden mit ausgetretenen roten Blutkörperchen liegt das Fett frei zwischen dem Zelldetritus. Eine ausgesprochene Gallenstauung besteht nicht. Die interacinösen Gallengänge sind weit und enthalten eine mit Hämatoxylin sich blau färbende Galle. Die Epithelien dieser Gallengänge führen spärliches Fett in Form feiner Tröpfchen.

Die Nieren sind hyperämisch und zwischen Glomerulus und *Bowman*scher Kapsel ist ein mit Krümel geronnenen Eiweißes erfüllter Raum. Die Harnkanälchen sind zum Teil weiter, zum Teil ist ihr Lumen durch die vorquellenden, vergrößerten und in ihrem Protoplasma stark körnigen Epithelzellen verlegt. Ihre Kerne färben sich zum größten Teile gut. Neben dieser körnigen Degeneration läßt sich durch Osmiumsäure auch eine fettige Degeneration einzelner Epithelzellen der Tubuli contorti nachweisen. Die erweiterten Harnkanälchen enthalten körnig krümelige Massen, gleich jenen im Kapselraume. Gegen die Pyramiden zu verquellen die Körner und Krümel zu homogenen und gekörnten Zylindern.

Diese beiden Versuche zeigen, welche hochgradige Schädigung der Erythrocyten die intravenöse Injektion des hämolytischen Immunserums bewirkt. Die roten Blutkörperchen werden agglutiniert und verquellen miteinander, nachdem sie einen Teil ihres Farbstoffes verloren haben. Diese konglobierten Massen von Erythrocyten hemmen vielfach die Zirkulation, wodurch es einerseits zu Nekrosen infolge von Verstopfung von Gefäßchen kommt, anderseits aber verlassen auch zahlreiche rote Blutkörperchen die Blutbahn und bilden teils Ansammlungen Blutkörperchen enthaltender Flüssigkeit in der Peritonealhöhle, teils Hämorrhagien in den verschiedenen Organen. Bei diesen akuten Vergiftungen steht die enorme Hyperämie der großen abdominalen Drüsen im Vordergrunde des anatomischen Bildes. Zwei weitere Ver-



suche sollen dazu dienen, einen mehr subakuten Verlauf der Hämolysinwirkung zu zeigen, welcher durch subkutane Einverleibung eines weniger hochwertigen Serums erzielt wurde.

Versuch VI. Hund, 8000 *g* schwer, erhält 7 cm^3 hämolytischen Immunserums III unter die Haut des Rückens injiziert. Am folgenden Tage ist er sehr matt und frißt nicht. Er nimmt langsam, aber stetig an Gewicht ab. In den ersten Tagen der Vergiftung enthält der Harn Blutfarbstoff. Ikterus ist nicht deutlich. Am neunten Tage der Vergiftung wird der Hund, 6600 *g* schwer, getötet.

Die Leber erscheint nicht besonders hyperämisch, doch ist ihre Zeichnung sehr deutlich, namentlich sind die Grenzen der einzelnen Acini schon mit freiem Auge kenntlich. Die Gallenblase ist nicht erweitert und enthält dünnflüssige, grüne Galle. Die Milz ist etwas größer und dunkelrot. An den Nieren läßt sich makroskopisch keine Veränderung wahrnehmen. Die Harnblase enthält gelben, klaren Harn.

Die Acini der Leber sind kleiner, was sich durch die geringe Entfernung der Zentralvenen kundgibt. Die mittleren Anteile der Läppchen sind blutreicher. An der Peripherie der Lobuli sieht man neben größeren Leberzellen Körnchen und Schollen eines gelbbraunen Pigmentes, welches zwischen Kapillaren und Leberzellbalken gelegen ist. Das Protoplasma der Leberzellen ist allenthalben stärker gekörnt. Das interlobuläre Gewebe erscheint zellreicher; es finden sich daselbst junge Bindegewebszellen, eingewanderte Leukocyten und Lymphocyten; eine Erweiterung oder Vermehrung der interacinösen Gallengänge läßt sich nicht nachweisen. Mit Osmiumsäure behandelte Schnitte zeigen Fett in Form feinster Tröpfchen in den Leberzellen; dasselbe sammelt sich in der Mitte der Parenchymzellen an und läßt deren Rand frei. Größere Fettropfen liegen zwischen Leberzellbalken und Kapillaren in Zellen eingeschlossen, deren Fortsätze durch feinere Tröpfchen von Fett sichtbar gemacht werden.

Die Milz ist auffallend reich an Zellen. Dadurch, daß dieser Zellreichtum namentlich die Pulpa betrifft, treten die Follikel nicht so deutlich hervor. Das Gewebe der Pulpa besteht aus Spindelzellen, welche zu dichten Bündeln und Zügen sich vereinigen und nur ganz spärliche Lymphocyten zwischen sich aufnehmen. Die dazwischen gelegenen Blutgefäße sind weit und mit Blut gefüllt. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen größere Protoplasmamassen auf, welche ziemlich reichlich ohne jede Regelmäßigkeit in der Pulpa verstreut liegen und eine größere Zahl von Kernen beherbergen. Bei starker Vergrößerung sieht man außer diesen vielkernigen und vielgestaltigen Zellen auch solche, welche kleiner sind und nur zwei Kerne enthalten. Diese sind in ihrer Gestalt und Form von großen Spindelzellen nicht verschieden. Zwischen diesen beiden Formen, der zweikernigen Spindelzelle und jenen Protoplasmamassen mit den zahlreichen, meist zentral angeordneten Kernen, welche mit Knochenmarkszellen die größte Ähnlichkeit haben, finden sich alle Übergangsformen mit mehr oder weniger dicht gelagerten Kernen, mit mehr rundem, ovalem oder in Länge gezogenem Zelleib, mit Ausläufern und Fortsätzen, wie man sie sonst nur in großzelligen Sarkomen zu sehen gewohnt ist. Ganz vereinzelt findet man diese mehrkernigen Zellen auch im Inhalte von Blutgefäßen. Niemals liegen



diese Zellen in Gruppen beisammen und treten nicht in Beziehung zu dem in der Milz reichlich abgelagerten Pigment. Dasselbe ist in Form gelbbrauner Kügelchen von der Größe der roten Blutkörperchen zumeist in größeren Agglomeraten um größere Blutgefäße angeordnet. Dieses Pigment enthält kein Eisen.

Die Nieren sind leicht hyperämisch. Die gut gefüllten Schlingen der Glomeruli erscheinen kernreicher und zwischen ihnen und der *Bowman*schen Kapsel findet sich ein spaltförmiger Raum, der keine geronnenen Massen enthält. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind gequollen und vergrößert, die Zylinderzellen sind stark gekörnt, zum Teil kernlos und grenzen sich nicht scharf gegeneinander ab. Erst gegen die geraden Harnkanälchen zu wird ihr Lumen sichtbar, welches mit körnigen geronnenen Massen, die mitunter zu hyalinen Cylindern verschmelzen, erfüllt ist; Fett läßt sich durch die Präparation mit Osmiumsäure in den Nierenepithelien nicht nachweisen.

Bei diesem Versuche mit einem nicht besonders kräftig wirkenden Immunserum waren die klinischen Symptome nicht ausgeprägt. Am auffallendsten war die konstante Abnahme des Körpergewichtes bei dem Tiere, von dem es innerhalb neun Tagen 17·5% verlor. Die Hämoglobinurie war nicht sehr intensiv und dauerte nur wenige Tage. Eine deutliche ikterische Färbung konnte ich während der ganzen Dauer des Versuches nicht beobachten.

Die Veränderungen in der Leber bestehen in einer Verkleinerung der Acini, in geringer fettiger Degeneration des Parenchyms, in einer Fettanhäufung in den *Kupffer*schen Zellen und in einer leichten Vermehrung des interstitiellen Gewebes. In den Nieren fanden sich parenchymatöse Degeneration der Epithelien, die stellenweise zur Nekrose einzelner Elemente geführt hatte, und eine vermehrte Transsudation einer eiweißreichen Flüssigkeit in die *Bowman*sche Kapsel. Bei weitem am interessantesten sind die Veränderungen in der Milz. Hier fanden sich neben einer Vermehrung des Stromas der Pulpa große, vielkernige Zellen, von denen sich Übergänge zu mehrkernigen Spindelzellen des Stützgewebes der Milz nachweisen ließen. *Czeczowiczka* [8]) beschreibt bei ähnlichen Versuchen Riesenzellbildungen in der Leber von Kaninchen, die mit Staphylotoxin behandelt worden waren. Er sieht dieselben in Gefäßen der Leber der Gefäßwand anliegen und faßt sie als Produkte von Endothelwucherung auf. In der Milz wurden solche Zellen schon wiederholt bei verschiedenen Formen von Anämie beschrieben und teils als eingewanderte Knochenmarkszellen gedeutet, teils nahm man an, daß es sich um die Entwicklung eines knochenmarkähnlichen Gewebes handle, durch welches die Milz instandgesetzt werden solle, die übrigen hämopoëtischen Organe in ihrer Funktion, rote Blutkörperchen zu bilden, zu unterstützen. Meine Prä-



parate, welche die verschiedenen Entwickelungsstufen von der mehrkernigen Spindelzelle zu den großen Protoplasmamassen mit vielen Kernen zeigen, schließen die Annahme einer Einwanderung dieser Elemente vom Knochenmarke her aus. Dagegen spricht auch die unregelmäßige Verteilung dieser Riesenzellen in der Pulpa der Milz. Auch mit Fremdkörperriesenzellen haben sie nichts gemein, denn sie treten zu dem in der Milz in großen Mengen vorhandenen Pigmente in keine Beziehung; sie finden sich weder in der Umgebung größerer Ansammlungen von Pigment, noch konnte ich aufgenommenes Pigment in ihrem Protoplasma nachweisen. Diese Zellen, die in der Milz selbst entstanden sind, dürften wohl mit der allgemeinen Zunahme des Stromas der Milzpulpa im Zusammenhange stehen, welche einen Regenerationsvorgang des Pulpagewebes darstellt. Denn bei den akut letal verlaufenden Vergiftungen findet sich ein ganz exquisit hoher Grad von akutem spodogenen Milztumor, welcher zu schweren Läsionen der Pulpa führt. Geht die Vergiftung in Genesung über, so schwillt die Milz wieder ab und es erfolgt eine Regeneration der zugrunde gegangenen Anteile ihrer Pulpa. An dieser beteiligen sich die erhalten gebliebenen Elemente des Stützgewebes und bilden, in lebhafter Proliferation begriffen, ein neues, zellreiches Stroma.

Mit demselben Immunhämolysin habe ich auch einen Versuch an einem Hunde ohne Milz angestellt.

Versuch VII. Hund, 8300 *g*, wird acht Tage vor der subkutanen Injektion von 7 cm^3 des hämolytischen Immunserums III entmilzt. Auch dieser Hund fühlt sich anfangs ziemlich wohl, doch nimmt er konstant an Gewicht ab. Am sechsten Tage nach Einverleibung des Giftes ist er traurig und frißt nur wenig. Dieser Zustand hält bis zum neunten Tage an. Sein Körpergewicht beträgt nur mehr 6500 *g*. Er wird getötet. Während dieser neuntägigen Vergiftung bestand kein deutlicher Ikterus und keine Hämoglobinurie.

Bei der Obduktion erscheint die Leber nicht wesentlich verändert, ihre Zeichnung ist sehr deutlich, indem die hyperämischen Zentren der Acini sich von der helleren Peripherie abheben. Die Gallenblase enthält eine nicht vermehrte Menge grüner Galle von normaler Konsistenz. Auch die Nieren zeigen makroskopisch keine auffallenden Veränderungen. Der in der Harnblase vorgefundene Harn ist klar und gelb.

Histologisch läßt sich eine Verkleinerung der Läppchen der Leber feststellen, auch ist die Anordnung der Leberzellbalken nicht so deutlich wie normalerweise. Die Leberzellen selbst sind im Protoplasma stark körnig und färben sich in ihren Kernen ungleich. Gegen das Zentrum der Acini, wo die Blutfülle der Kapillaren am stärksten ist, verschmälern sich die Leberzellbalken. Das interacinöse Gewebe ist zellreicher durch Vermehrung der fixen Zellen und durch Einwanderung von Lymphocyten. Für eine bestandene Gallenstauung spricht nur eine geringe Erweiterung

der größeren, insterstitiell gelegenen Gallengänge. Ein goldgelbes, zum Teil eisenhaltiges Pigment findet sich in den Randanteilen der Läppchen um die Äste der Pfortader, eingeschlossen in großen, einkernigen Zellen. Auch die *Kupffer*schen Zellen enthalten ein ähnliches, jedoch viel feinkörnigeres Pigment.

Die Nieren sind hyperämisch und zwischen Glomerulis und *Bowman*scher Kapsel findet sich ein leerer Spalt. Die Harnkanälchen sind zum Teil erweitert und erfüllt von geronnenen, körnigen Massen, zum Teil quillt das Epithel, dessen Protoplasma gekörnt erscheint, und dessen Kerne oft ihre Tinktionsfähigkeit verloren haben, vor und verlegt die Lichtung. Zwischen den Tubulis findet man kleinste, herdförmige, zellige Infiltrate, die fast ausschließlich aus Lymphocyten bestehen.

Auch bei diesem entmilzten Hunde vermochte dieses schwach wirkende Immunserum keine ausgeprägten klinischen Symptome hervorzurufen. Er verlor innerhalb derselben Zeit 21·6% seines Körpergewichtes, also etwas mehr als der normale Hund. Sonstige charakteristische Symptome, wie Ikterus und Hämoglobinurie, fehlten bei ihm. Die anatomischen Veränderungen sind im ganzen analog denen des vorangegangenen Versuches und bestehen in einer Degeneration des Leberparenchyms, verbunden mit einer Vermehrung des interstitiellen Gewebes, und in einer Hyperämie der Niere mit Ausscheidung eines eiweißhältigen Harnes und Schwellung des Epithels der Harnkanälchen.

Die Wirkung des hämolytischen Immunserums ist demnach in erster Linie auf die roten Blutkörperchen gerichtet. Dieselben werden in der Weise verändert, daß sie agglutinieren, Farbstoff abgeben und aufgelöst werden. Die agglutinierten roten Blutkörperchen hemmen an vielen Stellen die Zirkulation und es kommt einerseits zum Austritt von roten Blutkörperchen aus der Blutbahn, zur Bildung hämorrhagischer Exsudate in Körperhöhlen und zu Blutaustritten in den verschiedenen Organen, anderseits zu Nekrose des Gebietes, in welchem die Gefäße verstopft sind. Die große Zahl der zugrunde gegangenen und lädierten roten Blutkörperchen wird in der Milz zurückgehalten, welche zu einer enormen Größe anschwillt. Das frei gewordene Hämoglobin zirkuliert im Blute, es besteht Hämoglobinämie, und wird bei vorhandener Milz zum Teil durch die Nieren ausgeschieden. Ein anderer Teil des Blutfarbstoffes wird in der Leber weiterverarbeitet zu Gallenfarbstoff. Die sich hiebei in der Leber entwickelnde Gallenstauung dokumentiert sich zunächst in einer Erweiterung der interlobulären größeren Gallengänge, welche mit einer sich mit Hämatoxylin deutlich blau färbenden Galle erfüllt sind. Zu einer natürlichen Injektion des ganzen kapillaren Gallengangsystems kommt es erst nach einer längeren Dauer und genügend starken Giftwirkung des hämolytischen Serums.



Hier ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Ikterus, welcher durch Toluylendiamin beim Hunde hervorgerufen wird, und bei welchem es zunächst zu einer intraacinösen Stauung der Galle in den Kapillaren selbst kommt. Dieselben können ihren veränderten Inhalt infolge seiner Konsistenz nicht mehr in die größeren Gallengänge entleeren, welche auch keine wesentliche Erweiterung im histologischen Bilde zeigen. Beide Substanzen, Toluylendiamin und Immunhämolysin, wirken hämolytisch, ersteres jedoch nur mit Hilfe der Funktion der Milz, welche die lädierten Blutkörperchen zerstört und den daraus gebildeten Farbstoff der Leber zuführt. Das hämolytische Serum zerstört die Erythrocyten im zirkulierenden Blute und der freigewordene Blutfarbstoff gelangt zum großen Teile in Lösung in die Leber. Die daraus gebildete Galle ist auch in ihrer Konsistenz nicht so verändert, daß sie nicht wenigstens anfangs in die größeren interacinösen Gallengänge abfließen könnte. Sind diese einmal gefüllt, dann staut sich die Galle auch weiter in den feinsten Gallenwegen, in den Läppchen an. Die blaue Färbung, welche die Galle bei Hämolysinwirkung annimmt, dürfte mit der geänderten Viskosität zusammenhängen, welche auch für das Blut der vergifteten Tiere zutrifft und sich im nativen Präparate durch die Klebrigkeit der Erythrocyten kundgibt, in gehärteten Organschnitten durch die krümelig-körnigen blauen Massen, welche neben Blutkörperchen den Inhalt der Gefäße bilden. Die nekrotischen Herde in der Leber sind gewiß zum Teil gleichen Ursprungs wie bei der Toluylendiaminvergiftung und durch die intraacinöse Gallenstauung verursacht. Es sind das jene Fälle, wo die Gallenstauung sich bis auf die Gallenkapillaren erstreckt und wo durch Ruptur derselben Lebergewebe zerstört wurde. In jenen Fällen aber, wo es zu keiner so hochgradigen Gallenstauung gekommen ist, muß man wohl die Ursache der Parenchymnekrosen in Verstopfungen kleinster Blutgefäße suchen. Die Milz stellt unter der Hämolysinwirkung den höchsten Grad von spodogenem Milztumor dar. Die Pulpa ist durchsetzt von roten Blutkörperchen in den verschiedenen Stadien des Absterbens und erscheint dadurch wie hämorrhagisch infarziert. Auch in den Nieren begegnet man schweren Läsionen, welche das Epithel betreffen und nicht selten zu Nekrose desselben führen. Der zur Ausscheidung gelangende eiweißreiche Harn führt durch den gehinderten Abfluß seitens der gequollenen Epithelien und durch die Bildung von Gerinnsel zur Harnstauung mit Erweiterung der Harnkanälchen, was aus der Erweiterung und Abhebung der *Bowman*schen Kapsel sich schließen läßt.

Alle diese Veränderungen können jedoch, falls die Wirkung des Hämolysins keine zu intensive war, sich wieder zurückbilden. Die Tiere erholen sich von der Vergiftung und man findet dann in der Leber eine Verkleinerung der Acini, eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, welches noch einzelne erweiterte Gallengänge in sich schließt, und Pigmentablagerungen in den Leberläppchen. In der Milz wird das Pulpagewebe, welches durch die zahlreichen Blutaustritte gelitten hat, von erhalten gebliebenen Resten des Stromas regeneriert. Ein zellreiches junges Bindegewebe, in welchem sich große, vielkernige Zellen finden, tritt an die Stelle der Pulpa und verleiht der Milz eine derbere Konsistenz und blässere Färbung. Reichlich abgelagertes Blutpigment erinnert noch an die gewaltige Verheerung, welche das hämolytische Serum im Blute angestellt hat. Längerer Zeit bedarf es, bis die Nieren sich von ihrer Schädigung erholt haben. Denn zu einer Zeit, da Leber und Milz die eben erwähnten histologischen Bilder zeigen, ist das Epithel der Harnkanälchen noch immer in Degeneration und hyaline und gekörnte Zylinder verstopfen die Lichtung der Sammelröhren. Die geronnenen Massen in der *Bowman*schen Kapsel sind zusammengesintert zu hyalinen, halbmondförmigen Gebilden, welche den Spaltraum zwischen Glomerulus und Kapsel erfüllen.

III. Versuche mit Ligatur und Durchschneidung des Ductus choledochus.

Nachdem ich nun an der Hand von Versuchen die Entstehung des Ikterus unter Einwirkung eines spezifisch hämolytischen Giftes und bei Toluylendiaminvergiftung, wo die Hämolyse erst mit Hilfe der Funktion der Milz zustande kommt, besprochen habe, will ich auf jene Form des Ikterus zurückkommen, welche zuerst bekannt wurde. Es ist das der Stauungsikterus, welcher die Folge der mechanischen Verlegung der Ausführungsgänge der Gallengänge ist. Dieselbe wurde angenommen für den Icterus catarrhalis durch zeitweiligen Verschluß des Ductus choledochus durch einen Schleimpfropf, für den Ikterus bei Cholelithiasis, wo ein Gallenstein den Ausführungsgang verlegt, und für den Ikterus, der sich im Anschlusse an Tumoren in der Gegend der Porta hepatis entwickelt und eine Folge der Kompression der ausführenden Gänge ist. Allerdings kommt man mit diesem einen Modus der Erklärung nicht für alle Fälle von Ikterus aus. Mit den Fortschritten unserer Kenntnisse über die chemischen Vorgänge in



der Leberzelle bemühte man sich, eine Anzahl von Fällen von Ikterus durch eine veränderte Funktion der Leberzelle zu erklären. So sehr auch die Vertreter dieser neueren Anschauung der Entstehung des Ikterus sich bemühen, das Gebiet des Stauungsikterus einzuengen, so kann man doch für eine Anzahl von Fällen die Entstehung des Ikterus durch Verlegung der großen Gallenwege nicht ableugnen.

Von diesem Gedanken gingen auch die ersten experimentellen Untersuchungen über Ikterus aus. Die zahlreichen Unterbindungen des Ductus choledochus, welche an Tieren gemacht wurden, ergaben, daß nach Ablauf einer gewissen Zeit, am Ende der ersten oder anfangs der zweiten Woche, nach der Ligatur sich ein deutlicher Ikterus an den Tieren nachweisen ließ. Von sonstigen Veränderungen wurden Stauung der Galle, Degeneration und Nekrose von Leberzellen und interstitielle Bindegewebsvermehrung beschrieben, abgesehen von den diffusen eiterigen Entzündungen der Leber der älteren Autoren (*Foa* et *Salvioli*[11]) u. a.), welche wohl auf Infektionen durch den operativen Eingriff in der voraseptischen Zeit zurückzuführen sind. Bei der Reichhaltigkeit der diesbezüglichen Literatur wäre es überflüssig, alle meine Versuche mit Unterbindung des Ductus choledochus aufzuzählen; es wird genügen, einen Fall herauszugreifen und an demselben die typischen Veränderungen zu beschreiben, welche sich im Anschlusse an die Ligatur des Ductus choledochus einstellen. Vorher möchte ich nur erwähnen, daß auch in meinen Fällen der Zeitpunkt des Auftretens des Ikterus nicht konstant war, sondern zwischen dem fünften und zehnten Tage schwankte. Der durch die Ligatur des Ductus choledochus hervorgerufene Ikterus erreicht niemals so hohe Grade, wie man ihn nach Toluylendiamin oder Hämolysin zu sehen bekommt. Die Unterbindung wurde unter aseptischen Kautelen vorgenommen und der Ductus choledochus nach Anlegung zweier Ligaturen zwischen denselben durchschnitten oder ein Stück desselben reseziert. Nach dieser Methode sah ich in keinem meiner Versuche den Ductus choledochus wieder durchgängig werden, was von einigen Autoren nach einfacher Ligatur beschrieben wurde und nach meinen Erfahrungen bei einfacher Ligatur des Ureters mir auch nicht ausgeschlossen erscheint. Bei der Obduktion der Hunde habe ich mich auch jedes einzelne Mal davon überzeugt, daß die Ligatur einen vollständigen Verschluß darstellte, und daß keine akzessorischen Ausführungsgänge sich vorfanden, wie sie *Rosenberg*[28]) beschrieben hat.

Versuch VIII. Hund 5800 *g*. In Äther-Chloroformnarkose wird der Ductus choledochus oberhalb seiner Einmündung in das Duodenum doppelt ligiert und dazwischen durchschnitten. Am siebenten Tage konnte



ich zum ersten Male eine leichte gelbliche Färbung an den Skleren konstatieren. Die sichtbaren Schleimhäute sowie die äußeren Decken zeigen keine Spur von Ikterus. Das Körpergewicht hat abgenommen und beträgt 5650 *g*. Bis zum zehnten Tage nimmt der Ikterus allmählich zu und breitet sich auch auf die Schleimhäute und die Haut aus. Hierauf tritt wieder durch zwei Tage eine leichte Remission des Ikterus auf, der am 14. Tage wieder sehr deutlich wird. Das Gewicht des Tieres ist auf 4900 *g* gesunken. Am 20. Tage beginnt die ikterische Färbung der Haut und der Schleimhäute wieder zurückzugehen, während die Gelbfärbung an den Skleren in nicht sehr intensivem Grade bestehen bleibt. Dieser Zustand hält vier Tage an. Am 24. Tage wiegt der Hund nur mehr 4400 *g*, der Ikterus wird wieder deutlicher und breitet sich von den Skleren auf die Schleimhäute und die äußere Haut aus. Jetzt ist auch die Freßlust des Tieres nur mehr gering und unter fortschreitender Abmagerung verendet das Tier mit deutlichem, aber nicht sehr intensivem Ikterus der äußeren Decken, 3800 *g* schwer, am Nachmittage des 28. Tages.

Bei der Obduktion findet sich eine deutliche Gelbfärbung der Haut, der Schleimhäute und des subkutanen Bindegewebes, aus dem das Fett größtenteils geschwunden ist. Die großen Arterien, der Darm und namentlich das Netz sind intensiv gelb gefärbt; doch erreicht der allgemeine Ikterus keinen so hohen Grad, wie ich ihn bei der Vergiftung mit Toluylendiamin und mit hämolytischem Immunserum wiederholt gesehen habe. Die Leber hat eine glatte Oberfläche und ist von grünbrauner Farbe. Ihre Zeichnung ist fast ganz verwischt. Auf Durchschnitten quillt aus den durchtrennten größeren Gallengängen dunkelgrüne, flüssige Galle aus. Die anatomischen Ausführungsgänge: der Ductus choledochus, cysticus und hepaticus sind sowie die Gallenblase maximal erweitert und erreichen die Dicke eines kleinen Fingers. An der Stelle der Ligatur des Ductus choledochus setzt die Füllung desselben scharf ab. Zwischen dem Ende dieses Ausführungsganges und dem Duodenum finden sich breitere, bindegewebige Verwachsungen. Durch Druck auf die Gallenblase läßt sich der flüssige Inhalt derselben nicht in das Duodenum durchpressen. Es besteht somit ein vollständiger Verschluß sämtlicher abführender Wege der Galle. Die Darmschleimhaut ist blaß, der Inhalt des Darmes nicht gallig gefärbt. Die Milz ist blaß und klein, ihre Oberfläche gerunzelt. Die Nieren sind blaß, am Durchschnitt ist ihre Zeichnung undeutlich. In der Harnblase finden sich einige Kubikzentimeter dunkelgelben, klaren Harnes.

Schwere histologische Veränderungen zeigt die Leber. Zunächst fallen die erweiterten Gallengänge zwischen den Läppchen auf. Ihr Epithel ist zum Teil desquamiert, zum Teil gequollen und weniger deutlich gefärbt. Den Inhalt der Gallengänge bildet eine gelbgrüne, zu Bröckeln gehärtete Galle. Das interacinöse Bindegewebe ist zellreicher durch Zunahme der fixen Elemente und durch Einlagerung großer und kleiner, einkerniger Leukocyten, von denen sich einzelne durch eine auffallend dunkle Tinction ihrer Kerne auszeichnen. Ferner sieht man darin gewucherte Gallengänge und erweiterte Lymphgefäße; letztere enthalten in ihrem kapillaren Wurzelgebiet nicht selten Tropfen von Galle. Die Wucherung des interstitiellen Gewebes dringt längs der kapillaren Blutgefäße auch in das Innere der Läppchen und schnürt, indem Züge von Spindelzellen den Kapillaranastomosen

im Bogen folgen, Segmente von Acinis ab. Stellenweise aber senken sich diese jungen Bindegewebszüge auch weiter in die Lobuli ein und gelangen bis zur Zentralvene, um welche sich ebenfalls eine Vermehrung des Bindegewebes findet. Es sind die zentralen Anteile des Leberläppchens zugrunde gegangen und die Reste der Leberzellen sind als Detritus zwischen den gewucherten Spindelzellen und den eingewanderten Rundzellen anzutreffen. In den übrigen Teilen der Acini sind die Leberzellen gequollen, stärker gekörnelt und weniger gut färbbar. Wo sie noch zu Zellbalken vereinigt sind, sind die Grenzen zu einander verschwommen. Die Gallenstauung in den großen Gallengängen zwischen den Lobulis läßt sich auch weiter in die Wurzeln derselben an der Peripherie der Läppchen verfolgen. Man sieht ziemlich reichlich zwischen den Leberzellbalken längliche, gelbgrüne, erstarrte Tropfen, die mitunter perlschnurartig aneinandergereiht sind. Eine komplette Injektion des gesamten intraacinösen Systems der Gallenkapillaren fehlt. Man sieht nur hie und da zwischen den Reihen der Leberzellen gelbgrüne Massen von Kugel- oder Zylindergestalt, welche zum Teil Knotenpunkten des kapillaren Netzwerkes entsprechen, zum Teil den Inhalt von Lymphgefäßen bilden. Ähnlich gefärbte Körnchen enthalten auch die *Kupffer*schen Sternzellen und große, mononukleäre Zellen in ihrem Protoplasma. Am reichlichsten finden sich die groben Schollen und Körner von gelbgrünem Gallenpigment in den zentralen, nekrotischen Herden. Sie liegen zum Teil frei im jungen Bindegewebe, zum Teil sind sie von großen, einkernigen Zellen aufgenommen. Der Blutgehalt der Leber ist ein mäßiger. Die geringste Füllung findet sich in den Zentralvenen, die oft kollabiert sind. Mittels mikrochemischer Reaktionen läßt sich in der Leber kein Eisen nachweisen.

Das Gewebe der Milz erscheint namentlich in der Pulpa dichter. Es besteht eine Vermehrung der Zellen des Stromas mit Einlagerung von mehrkernigen Protoplasmamassen. Dadurch sind die sonst scharf hervortretenden Follikel weniger deutlich. Pigment findet sich in Form von Kügelchen und Schollen über die ganze Pulpa verstreut und ist zum größten Teile eisenhältig.

In den Nieren hat namentlich das Epithel gelitten. Die weiten Harnkanälchen enthalten körnig-krümelige Massen, welche in den Sammelröhren sich zu gekörnten Zylindern von gelbgrüner Farbe vereinigen. Das auskleidende Epithel bildet einen gegen das Lumen sich nicht scharf abgrenzenden, einheitlichen Saum, dessen einzelne Elemente sich in Protoplasma und Kern wenig färben. Fettröpfchen sind in den Epithelzellen nicht selten, ebenso sieht man häufig Epithelzellen ohne Kern. Zwischen den Glomerulis und der *Bowman*schen Kapsel findet sich ein mit geronnenen Massen erfüllter Spalt von verschiedener Größe. Oft begegnet man Glomerulis, welche wie zusammengefallen und geschrumpft der Wand der *Bowman*schen Kapsel anliegen. Durch ihre intensive Tinktion mit Hämatoxylin fallen sie schon bei schwacher Vergrößerung auf. Sie enthalten nicht selten Schollen und Kugeln, die oft geschichtet erscheinen. Hämatoxylin gierig aufnehmen und sich bei Zusatz von Salzsäure auflösen.

Die Ligatur des Ductus choledochus hat in diesem Versuche das Auftreten eines nicht sehr intensiven Ikterus am siebenten Tage nach



der Unterbindung zur Folge. Derselbe besteht in mäßigem Grade und mit einzelnen Remissionen bis zum Tode des Tieres, welcher am 28. Tage erfolgt. Das Tier verliert hierbei 34·4% seines Körpergewichtes. Histologisch unterscheidet sich die Leber wesentlich von der bei Toluylendiaminvergiftung und nach Injektion eines hämolytischen Serums. Es fehlt die Hyperämie und die Injektion des Systems der Gallenkapillaren. Die Gallenstauung beschränkt sich auf die großen interacinösen Gallenwege, deren Epithel zum Teil desquamiert ist, und reicht gerade noch in die periphersten Anteile der Leberläppchen. Daneben findet sich eine Proliferation des interstitiellen Bindegewebes, welches Teile von Leberläppchen abschnürt; dadurch kommen Bilder zustande, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit der Lebercirrhose haben. Die Leberzellen sind teils in Degeneration, teils finden sich nekrotische Herde im Zentrum der Acini. Die Milz ist klein, in ihrer Pulpa, welche reichliches, meist eisenhaltiges Pigment enthält, verdichtet. Die Nierenveränderungen sind ähnlich denen bei Hämolysinwirkung: schwere, bis zur Nekrose führende Degeneration der Epithelien, vermehrte Transsudation einer eiweißreichen Flüssigkeit aus den Glomerulis, wodurch die Kapsel abgehoben und die Gefäßschlingen nicht selten zur Atrophie gebracht werden, mit Einlagerungen von Kalksalzen.

Vergleicht man die Befunde bei diesen drei verschiedenen Formen von Ikterus miteinander, so kann man folgende Differenzen feststellen:

1. Beim Toluylendiamin findet sich Hyperämie und zunächst eine intraacinöse Gallenstauung in dem kapillaren Wurzelgebiete des Gallengangsystems; dieselbe reicht oft nicht bis zu den interacinösen Gallengängen. Die Degeneration der Leberzellen ist keine besonders schwere; doch finden sich kleine, nekrotische Herde zumeist in einer intermediären Zone zwischen Zentrum und Peripherie der Acini. Dieselben sind eine Folge der intraacinösen Gallenstauung. Die Milz ist akut vergrößert, von Blutungen durchsetzt und enthält zahlreiche Trümmer roter Blutkörperchen. Die Nierenveränderungen treten in den Hintergrund und beschränken sich auf degenerative Vorgänge im Epithel.

2. Beim hämolytischen Serum steht der Milztumor im Vordergrunde der Erscheinungen; er erreicht die höchsten Grade und die zahlreichen Blutaustritte in ihrer Pulpa führen zur partiellen Zerstörung derselben. In der Leber zeigt sich die Gallenstauung zunächst in den interacinösen Gallengängen, welche mit einem fädigen, streifigen, durch Hämatoxylin intensiv blau gefärbten Inhalt erfüllt sind. In



einzelnen Fällen reicht sie auch weiter in die Acini und man sieht das gesamte Kapillargebiet der Gallengänge natürlich injiziert. Die Hyperämie ist hochgradig. Die Degeneration der Leberzellen ist meist eine fettige, aber nicht sehr schwere. Nekrosen kommen zum Teil durch Thrombosen, zum Teil durch Gallenstauung zustande und betreffen die verschiedensten Anteile der Acini. Endlich zeigt die Leber unter dem Einflusse des hämolytischen Serums oft eine Erweiterung der Lymphgefäße, welche nicht nur im interlobulären Gewebe um die größeren Gefäße, sondern auch in den Acinis selbst zwischen Kapillaren und Leberzellbalken deutlich sichtbar sind. Zu den degenerativen Veränderungen des Nierenepithels bei der Toluylendiaminvergiftung kommen nach Injektion hämolytischen Serums auch transsudative Läsionen hinzu, durch welche die Kapseln von den Glomerulis abgehoben werden und die Harnkanälchen mit Massen geronnenen Eiweißes erfüllt werden. Auch Thrombosen von Gefäßchen mit anämischen Infarkten im Gefolge sind nicht selten.

3. Bei Ligatur des Ductus choledochus fehlt in der Leber jede Hyperämie. Die Gallenstauung reicht nur bis zu den interlobulären Gängen und bedingt keine Injektion des Kapillargebietes, wie sie von *Popoff*[25]) beschrieben wurde. Die Galle ist von gelbgrüner Farbe und erfüllt in Form von Bröckeln die Gallengänge, deren Epithel in Desquamation ist. Alle Leberzellen färben sich schlecht und sind schwer degeneriert; um die Vena centralis finden sich Herde nekrotischen Parenchyms. Das interlobuläre Bindegewebe sowohl als auch das Bindegewebe um die zentralen Venen ist vermehrt und wächst in die Acini selbst ein. Die Erweiterung der Lymphgefäße ist nur im interstitiellen Gewebe deutlich. Die Milz ist nicht vergrößert, ihre Pulpa erscheint dichter und enthält ziemlich reichliches, zum Teil eisenhaltiges Pigment. In den Nieren findet man fettige Degeneration des Epithels der Harnkanälchen, welche stellenweise zu Nekrose führt. Außerdem sieht man die Harnkanälchen erweitert und gleich der abgehobenen Kapsel erfüllt von körnig-krümeligen, geronnenen Massen. In den Sammelröhren verschmelzen diese Gerinnsel zu gekörnten Zylindern von gelbgrüner Farbe. Schrumpfung von Glomerulis mit Einlagerungen von Kalk finden sich nach längerer Dauer der Unterbindung des Ductus choledochus konstant.

Wir können demnach zwei Formen von Ikterus auch schon histologisch unterscheiden: einen Ikterus durch Hämolyse und einen durch Stauung. Beim ersten wird eine farbstoffreichere Galle produziert, welche, so lange es ihre Konsistenz gestattet, in die größeren Gallengänge abfließt. Hat ihre Konsistenz einen hohen Grad erreicht, wie



dies bei der Toluylendiaminvergiftung der Fall ist, so kann sie die kapillaren Wege nicht mehr verlassen und diese erscheinen injiziert. Bei der Hämolysinwirkung erreicht die Galle nicht jenen hohen Grad von Konsistenz, doch wird sie in reichlicher Menge produziert und füllt interacinöse und intraacinöse Gallengänge gleichmäßig aus. Die Ursache dieser differenten Beschaffenheit der Galle ist in der differenten Form der Zufuhr des Blutfarbstoffes zur Leber gelegen. Beim Toluylendiamin erfolgt die Zerstörung der roten Blutkörperchen in der Milz, welche auf diese Weise ein reiches Depot von Trümmern roter Blutkörperchen darstellt. Aus diesen gelangen die Zerfallsprodukte geraden Weges in die Leber. Beim hämolytischen Serum dagegen findet die Zerstörung der roten Blutkörperchen in der ganzen Zirkulation statt und es kommt infolge dessen nicht zu jener enorm gesteigerten Zufuhr von Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen zur Leber. Beim Ikterus nach Unterbindung der abführenden Wege ändert die Galle ihre Konsistenz zunächst nicht und scheint nur in geringerer Menge gebildet zu werden. Sie fließt gegen die großen Gallengänge und in die Gallenblase ab. Diese erweitern sich maximal und fassen die in geringerer Menge produzierte Galle.

Die nun folgenden Experimente beschäftigen sich mit der Kombination dieser beiden Formen von Ikterus.

Versuch IX. Hund, 6500 *g*. In Äther-Chloroformnarkose wird der Ductus choledochus bei der Einmündung in das Duodenum aufgesucht, doppelt unterbunden und zwischen den beiden Ligaturen bei gleichzeitiger Resektion eines 1·5 *cm* langen Stückes durchtrennt. Bis zum achten Tage zeigt das Tier keinerlei Krankheitssymptome, nur hat sein Gewicht auf 5900 *g* abgenommen. Die geringe Menge von 0·2 *g* Toluylendiamin, welche ich ihm an diesem Tage verabreichte, verursacht einen intensiven Ikterus der Skleren und der Schleimhaut des Maules schon am folgenden Tage. Am zehnten Tage kommt noch eine ikterische Verfärbung der äußeren Haut hinzu. Der allgemeine Ikterus nimmt den elften und zwölften Tag zu, das Körpergewicht ab. Am Nachmittage des zwölften Tages wird der Hund, der nur mehr 5150 *g* wiegt, durch Chloroform getötet.

Bei der Obduktion zeigt sich ein allgemeiner, schwerer Ikterus, welcher auch die inneren Organe betrifft. Die Leber ist von dunkelbrauner Farbe mit einem deutlichen Stich ins Grüne; ihre Zeichnung ist verwischt. Die anatomischen Ausführungsgänge der Galle sind zu kleinfingerdicken Gebilden umgewandelt, welche bis ans Duodenum reichen, mit dessen peritonealer Fläche sie mehrfache Verwachsungen eingegangen sind. Die Gallenblase ist erweitert, doch läßt sich ihr Inhalt nicht durch Druck in den Darm entleeren. Die Darmschleimhaut ist blaß und ikterisch, der Darminhalt acholisch. Die Milz ist größer und dunkelrot, die Pulpa läßt sich leicht ausstreifen. Die Nieren sind blaß und in den Pyramiden gelb-



grün verfärbt. In der Harnblase finden sich zirka 40 cm^3 eines intensiv dunklen Harnes. Das Blutserum ist ikterisch.

In der Leber besteht eine deutliche Hyperämie und sonst überwiegen die degenerativen Veränderungen. Die Leberzellen sind vergrößert und gequollen, sie färben sich schlecht und enthalten reichlich Fettröpfchen. Nekrotische Herde des Parenchyms fehlen. Die Vermehrung des interstiellen Bindegewebes ist im ersten Beginn, man sieht um die größeren Gallengänge und um die Verästigung der Vena portae einzelne junge Bindegewebszellen und Lymphocyten. Nirgends dringt aber das interacinöse Gewebe in die Leberläppchen ein. Die Gallenstauung ist an den interlobulären Gallengängen kenntlich. Dieselben sind in mäßigem Grade erweitert und enthalten gelbgrüne Galle. In den Acinis selbst sieht man keine Injektion des kapillaren Gallensystems; man findet nur vereinzelte längliche Tropfen gehärteter Galle zwischen den Leberzellbalken, zum Teil in Lymphkapillaren.

Die Milz ist hochgradig hyperämisch und enthält Schatten roter Blutkörperchen und eisenhältiges Pigment in Form von Kügelchen im Gewebe der Pulpa.

Die Harnkanälchen der Niere sind erweitert und mit geronnenen, körnigen Massen gefüllt. Die Epithelien sind in schwerer parenchymatöser und fettiger Degeneration und färben sich nur mangelhaft. In den Sammelröhren sieht man stellenweise das Lumen verlegt durch Massen aneinander gelagerter, gröberer Körnchen, welche bei Eisenreaktion sich intensiv dunkelgrün färben. Die *Bowman*sche Kapsel ist von den Glomerulis leicht abgehoben, der dadurch zustande gekommene Raum ist erfüllt von geronnenen, körnigen Massen.

In diesem Versuche muß man die Veränderungen, welche durch die Vergiftung mit Toluylendiamin verursacht sind, von jenen trennen, welche der Ligatur des Ductus choledochus zukommen. Die Hyperämie in der Leber und in der Milz gehören zweifellos der Toluylendiaminvergiftung an; man sieht auch in der Milz die Schatten der roten Blutkörperchen angehäuft, welche durch dieses Gift geschädigt wurden. Die Degeneration und Quellung der Leberzellen und der Epithelien in der Niere sind dagegen auf Rechnung der Unterbindung des Ductus choledochus zu setzen. Nekrosen fehlen in der Leber.

Dieser Versuch ist analog dem Versuche, den ich in meiner früheren Arbeit [16]) erwähnt habe. Besteht die Verlegung des Ductus choledochus eine gewisse Zeit, so gelingt es schon durch geringe Quantitäten von Toluylendiamin den Ikterus auszulösen. Derselbe nimmt rasch an Intensität zu, und es dauert nicht lange, so erliegt das Tier. Zu einer Injektion der Gallenkapillaren selbst kam es in diesem Falle nicht, da die verabreichte Menge von Toluylendiamin nicht genügend groß war, um jene Konsistenz der Galle zu erzeugen, welche ein Passieren der feinsten Kapillaren nicht mehr gestattet.

Anders verhält sich der Hund, dem unmittelbar nach der Ligatur des Ductus choledochus Toluylendiamin verabreicht wird.



Versuch X. Hund, 7100 *g*. Eine Stunde nach Durchtrennung des ligierten Ductus choledochus erhält das Tier per os 0·2 *g* Toluylendiamin. Obwohl am folgenden Tage ein Gewichtsverlust von 600 *g* zu verzeichnen ist, ist der Hund ziemlich frisch und zeigt keinen Ikterus. Das Tier nimmt weiterhin an Gewicht ab und erst am fünften Tage läßt sich eine leichte, gelbe Verfärbung der Skleren konstatieren. Dieselbe nimmt am folgenden Tage zu und am siebenten Tage zeigt der Hund, der nur mehr 6000 *g* wiegt, einen leichten, aber deutlichen Ikterus der Skleren, Schleimhäute und der äußeren Haut. Bei weiterer Gewichtsabnahme bis auf 5350 *g* bleibt dieser Zustand bis zum zehnten Tage stationär. Der Hund versagt die Nahrung und wird am zwölften Tage getötet. Sein Gewicht beträgt 5100 *g*.

Bei der Obduktion findet sich ein zwar nicht sehr hochgradiger, aber allgemeiner Ikterus. Die Leber ist von grünbrauner Farbe, ihre Zeichnung undeutlich. Der Ductus choledochus und seine Wurzeln sind, sowie die Gallenblase mächtig erweitert, doch können sie ihren Inhalt nicht in das Duodenum ergießen. Die Milz ist hyperämisch, aber ziemlich konsistent. Die Nieren sind ebenfalls blutreich, ihre Struktur ist jedoch nicht gut zu erkennen. Wenige Kubikzentimeter Harn, die sich in der Harnblase finden, haben eine dunkelgelbe Farbe. Das Blutserum ist deutlich ikterisch gefärbt.

Bei der histologischen Untersuchung fällt eine geringere Färbbarkeit der zentralen Anteile der Acini der Leber auf. Im allgemeinen erscheinen die Leberzellen gequollen und stärker gekörnt, einzelne enthalten auch größere Fettropfen, durch welche jedoch der Kern aus seiner Lage nicht verdrängt wird. Außer den zentralen, helleren Anteilen der Läppchen finden sich, unregelmäßig in den Acinis verstreut, kleinste, helle Herde, in welchen die Leberzellen keine Anordnung zu Balken mehr zeigen. Ihre Kerne nehmen keinen Farbstoff auf, das Protoplasma der Zellen ist unregelmäßig und undeutlich konturiert. Sowohl in diesen nekrotischen Herden von Leberparenchym als auch in den helleren Anteilen um die Vena centralis fallen tiefdunkelblau gefärbte längliche Kerne auf, welche *Kupffer* schen Sternzellen angehören. Durch die Eisenreaktion läßt sich in ihrem Protoplasma ein feinkörniges Pigment nachweisen. Im interlobulären Gewebe sieht man die größeren Gallengänge erweitert und gefüllt mit gelbgrüner Galle; das auskleidende Zylinderepithel ist gequollen, zum Teil desquamiert. Diese Gallenstauung reicht aber nicht in das kapillare Gallengangssystem; eine Injektion der intraacinösen Gallengänge fehlt, und man sieht nur ganz vereinzelt erstarrte längliche Tropfen von Galle zwischen den Leberzellbalken. Die Lymphgefäße, welche die Vena portae und die Vena centralis begleiten, sind erweitert und um sie sammeln sich junge Bindegewebszellen.

Die Milz erscheint trotz ihrer guten Füllung mit Blut zellreicher, und zwar ist es namentlich die Pulpa, welche durch Vermehrung ihres Stromas dichter erscheint. Ganz vereinzelt finden sich daselbst auch größere Zellen mit mehreren Kernen. Die Follikel sind erhalten und frei von Pigment. Dieses ist in der Pulpa unregelmäßig zerstreut, aber sehr reichlich vorhanden. Schollen und Körnchen von verschiedener Größe und gelber Farbe, frei in der Pulpa und in den größeren Blutgefäßen gelegen, geben



die Eisenreaktion und sind in so bedeutender Menge vorhanden, daß die mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten Schnitte schon makroskopisch blau erscheinen.

In den Nieren bilden Quellung und stärkere Körnung der Epithelien der Harnkanälchen, deren Lumen dadurch größtenteils verlegt wird, neben stärkerer Transsudation einer eiweißreichen Flüssigkeit aus den Glomerulis, wodurch die *Bowman*sche Kapsel abgehoben wird, die wesentlichsten Veränderungen. Auch atrophische, geschrumpfte Glomeruli sind in spärlicher Menge vorhanden. Gegen die Sammelröhren zu wird das Lumen der Harnkanälchen wieder sichtbar und enthält gelbgrüne, hyaline und gekörnte Zylinder.

Dieses Tier erhielt demnach unmittelbar im Anschlusse an die Ligatur des Ductus choledochus 0·2 *g* Toluylendiamin, also die gleiche Dosis, welche im Versuche IX genügt hatte, nach achttägigem Bestande des Verschlusses der großen Gallenwege einen Ikterus hervorzurufen, welcher schon am folgenden Tage einsetzte. In diesem Versuche konnte diese Gabe von Toluylendiamin das Auftreten des Ikterus nicht wesentlich beschleunigen, denn erst am fünften Tage nach der Operation beginnen die Skleren sich leicht gelblich zu verfärben, woran sich in den folgenden Tagen der allgemeine Ikterus anschließt. Als Toluylendiaminwirkung muß man in diesem Versuche die herdförmigen Nekrosen in der Leber sowie den größeren Blutgehalt der Milz auffassen, während die schlechtere Färbung der zentralen Anteile der Leberacini, die beginnende Wucherung des periportalen Bindegewebes und der größere Zellreichtum der Milzpulpa, sowie die exsudativen und degenerativen Veränderungen in den Nieren der Ligatur des Ductus choledochus zukommen.

Der folgende Versuch soll zeigen, wie sich ein Hund verhält, dem im Anschlusse an die Ligatur des Ductus choledochus eine schon beim normalen Hunde Ikterus erzeugende Dosis von Toluylendiamin verabreicht wird.

Versuch XI. Hund, 5800 *g*. In Äther-Chloroformnarkose wird der Ductus choledochus vor seiner Einmündung in das Duodenum doppelt unterbunden und dazwischen durchtrennt. Zwei Stunden nach der Operation hat sich das Tier erholt und bekommt per os 0·3 *g* Toluylendiamin in Substanz. Als am folgenden Tage sich noch kein Ikterus zeigt, verabreiche ich ihm noch eine Gabe von 0·1 *g* Toluylendiamin. Das Körpergewicht des Tieres nimmt rapid ab und beträgt am dritten Tage 5300 *g*. Gleichzeitig besteht auch ein deutlicher Ikterus der Skleren, der sichtbaren Schleimhäute und der äußeren Haut. Der Hund ist matt und hinfällig. Dieser Zustand hält vier Tage an. Am achten Tage nimmt das Körpergewicht um 100 *g* zu, der Ikterus wird an Haut und Schleimhäuten geringer, das Tier wird wieder lebhafter und nimmt die dargebotene Nahrung zu sich. Die Abnahme des Ikterus und die Zunahme an Körpergewicht



halten nun sechs Tage an, so daß ich mich am 14. Tage zu einer neuerlichen Laparotomie entschloß, um mich durch den Augenschein zu überzeugen, ob die Ligatur des Ductus choledochus noch bestehe. Es fand sich dabei eine mächtige Erweiterung der Gallenblase und der anatomischen Gallengänge, sowie eine intensiv grüne Färbung der Leber. An diesem Tage wog der Hund 5600 *g* und behielt dieses Gewicht auch am folgenden Tage, so daß eine Schädigung durch den operativen Eingriff nicht anzunehmen ist. Vom 17. Tage an beginnt das Tier wieder abzunehmen, bleibt aber dabei bis zum 23. Tage frisch und ohne eine Spur von ikterischer Färbung. Am 23. Tage wiegt es 4950 *g* und an den Skleren ist eine ganz leichte, gelbe Färbung zu sehen. Dieselbe nimmt in den folgenden Tagen nicht zu und der Hund stirbt am 27. Tage, 4550 *g* schwer.

Bei der Obduktion findet sich nur ein leichter Ikterus der Skleren. Der Panniculus adiposus ist erhalten. Die Leber ist dunkelbraunrot mit einem deutlichen Stich ins Grüne; ihre Zeichnung ist verwischt. Das Netz sowie das Zwerchfell sind durch leicht lösliche Adhäsionen an die Oberfläche der Leber gelötet. Die Gallenblase ist stark erweitert und gefüllt, desgleichen die Ductus cysticus, hepaticus und choledochus. Sie ziehen bis an das Duodenum heran, woselbst ein Granulationsgewebe den gemeinsamen Ausführungsgang umgibt. Die Lymphe der Lymphgefäße an der Leberpforte und des Ductus thoracicus ist kaum gelb gefärbt. Die Magen- und Darmschleimhaut ist blaß; an der Stelle der Papilla duodenalis findet sich eine Einziehung, aus welcher jedoch bei Druck auf die Gallenblase keine Galle sickert. Die Milz ist leicht hyperämisch, von braunroter Farbe. Die Nieren sind blutreich und nicht deutlich gezeichnet.

Histologisch zeigt die Leber schwere Veränderungen. Zu den Läsionen ihrer Struktur, wie ich sie im Versuche VIII beschrieben habe, gesellt sich noch eine ziemlich hochgradige Hyperämie, durch welche die Leberzellbalken an zahlreichen Stellen aus ihrem Verbande gelöst werden. Die Füllung der Kapillaren ist mitunter so stark, daß Anteile von Leberparenchym fast das Aussehen eines kavernösen Gewebes erhalten. Außer den im Versuche VIII erwähnten nekrotischen Herden um die Vena centralis finden sich solche als Folge der Toluylendiaminwirkung auch sonst in den Acinis zerstreut. Die Leberzellen erscheinen, so lange sie im Zusammenhang sind und unter den Druck der erweiterten Kapillaren stehen, in ihrem Protoplasma dichter, einzelne enthalten auch kleinere und größere Fettropfen. Aus dem normalen Verbande gelöst, nehmen die Leberzellen den Farbstoff weniger intensiv auf, ihre Grenzen sind unscharf und ihre Kerne oft nicht mehr sichtbar. Die Vermehrung des interlobulären Bindegewebes mit den weiten Lymphgefäßen ist auch in diesem Falle deutlich zu sehen, nur läßt sich infolge der hochgradigen Hyperämie das Eindringen desselben in die Läppchen selbst weniger gut verfolgen. Die nekrotischen Herde des Leberparenchyms werden durch ein junges Bindegewebe ersetzt. Die interstitiellen Gallengänge sind erweitert, ihre Epithelien gequollen und zum Teil in Desquamation. Eine Füllung des kapillaren Netzwerkes des Gallengangsystems fehlt. In den Acinis sieht man gelbgrüne, zum Teil Eisen enthaltende, längliche, erstarrte Tropfen von Galle. Sie liegen zwischen den Leberzellen, doch läßt sich bei der

eingreifenden Störung des Baues der Leber nicht entscheiden, ob dieselben in Gallenkapillaren oder Lymphkapillaren gelegen sind. Die *Kupffer*schen Sternzellen enthalten ein gelbbraunes, feinkörniges Pigment.

Die Milz ist zellreicher und gleichzeitig hyperämisch; dadurch treten die vielkernigen, großen Zellen des Gewebes der Pulpa deutlich hervor. Sie sind von verschiedener Form und Größe, zeigen keine Regelmäßigkeit in der Anordnung und stehen in keiner Beziehung zu dem in der Milz reichlich vorhandenen eisenhaltigen Pigment, das als Kugeln und Schollen frei in der Pulpa liegt.

Die Nieren zeigen eine schwere Degeneration ihres Epithels; in zahlreichen Harnkanälchen ist dasselbe nekrosiert und erfüllt als Detritus das Lumen derselben. Zwischen Glomerulis und *Bowman*scher Kapsel finden sich größere Mengen zum Teil schon hyalin gewordener Gerinnsel. Auch sieht man kollabierte und geschrumpfte Glomeruli, welche der Wand erweiterter Kapseln anliegen.

Um im unmittelbaren Anschlusse an die Ligatur des Ductus choledochus beim Hunde einen Ikterus zu erzeugen, bedarf es derselben Quantitäten von Toluylendiamin, welche auch beim normalen Hunde Ikterus hervorrufen. Der Hund zeigt hierauf den typischen Verlauf einer Toluylendiaminvergiftung, von welcher er sich wieder erholt. Erst nach einer Pause von mehreren Tagen, während welcher das Tier sich vollkommen wohl fühlt, stellt sich wieder ein leichter Ikterus ein, welcher als Folge der Ligatur des Ductus choledochus aufzufassen ist und mit der Toluylendiaminvergiftung nichts mehr zu schaffen hat. Ich glaube wohl, daß dieser Versuch dafür spricht, daß es sich um eine wesentliche Verringerung der Gallensekretion bei unterbundenem Choledochus handelt. Auf die Verabreichung des Toluylendiamins reagieren die Leberzellen wie normale Zellen und verarbeiten den ihnen zugeführten Farbstoff. Hierauf stellen sie ihre Tätigkeit fast vollständig ein, und nachdem das Tier sich von der Vergiftung vollkommen erholt hat, kommt es erst langsam durch Ansammlung von Galle zu einem neuerlichen Ikterus, der eigentlichen Folge der Choledochusunterbindung. Auf diese Weise finden auch die Schwankungen im Grade des Ikterus des Versuches VIII ihre Erklärung, wenn man eine periodische vollständige Sistierung der ohnehin verminderten Gallensekretion annimmt.

Und nun zum Schlusse noch ein Versuch an einem Hunde, bei welchem der Ductus choledochus unterbunden und die Milz exstirpiert wurde.

Versuch XII. Hund, 9200 *g*. In Äther-Chloroformnarkose wird aus dem doppelt unterbundenen Ductus choledochus ein 1·5 *cm* langes Stück reseziert und gleichzeitig die Milz exstirpiert. Bis zum vierten



Tage zeigt das Tier keine auffallenden Krankheitssymptome. Sein Gewicht hat auf 8800 *g* abgenommen. An diesem Tage läßt sich an den Skleren gerade eine Spur von Gelbfärbung erkennen. Dieselbe nimmt an den zwei folgenden Tagen zu, so daß am sechsten Tage ein zwar nicht intensiver, immerhin aber deutlicher, allgemeiner Ikterus besteht. Der Hund wird traurig und matt, doch nimmt in der weiteren Folge der Ikterus nicht zu. Der Allgemeinzustand wird immer schlechter, und am elften Tage wird der 8350 *g* schwere Hund, der sehr hinfällig und somnolent ist, getötet

Bei der Obduktion findet sich ein mäßiger Grad von Ikterus, der sich auch auf die inneren Organe erstreckt. An der Abtragungsstelle der Milz ist das Netz zu einem nußgroßen, von Blutungen durchsetzten Gewebe zusammengeballt. Die Leber ist grünbraun und in ihrer Zeichnung verwischt. Die erweiterten Ausführungsgänge der Leber sind gegen das Duodenum verschlossen, dessen Schleimhaut gleich der des Magens blaß und unverändert erscheint. Die Nieren sind blutreich, ihre Zeichnung ist undeutlich. In der Harnblase finden sich wenige Tropfen dunklen, trüben Harns. Das Blutserum ist ikterisch.

Das Mikroskop deckt wieder jene schon wiederholt beschriebene Vergrößerung, Quellung und stärkere Körnung der Parenchymzellen der Leber auf. Diese Veränderungen gehen mit einer geringeren Färbbarkeit der Leberzellen einher und sind in den zentralen Anteilen der Acini am deutlichsten. Hier treten auch die dunkelblau gefärbten Kerne der *Kupffer*schen Zellen ganz besonders hervor. Ihr Protoplasma ist beladen mit einem gelbbraunen, nach Eisenreaktion mehr gelbgrünen Pigment. Um die Äste der Vena portae sowohl als auch um die Verzweigungen der Vena hepatica finden sich Zellanhäufungen, bestehend aus jungen Bindegewebszellen, Plasmazellen und Lymphocyten. Die interlobulären Gallengänge sind erweitert, ihr gequollenes Epithel zum Teil in Abstoßung. Die Gallenstauung bleibt hier begrenzt und dringt nicht in das Innere der Läppchen ein. Die Lymphgefäße um die größeren Venenstämme der Leber sind ektatisch.

In der Niere fällt die bedeutende Weite der Harnkanälchen auf, deren Inhalt durch krümelig-körnige, geronnene Massen gebildet wird. Diese erfüllen auch den Spalt zwischen Glomerulis und abgehobener Kapsel. Die Epithelien der Harnkanälchen sind abgeplattet und färben sich schlecht. Ihre Grenzen sind unscharf, ihr Protoplasma ist grob granuliert und die Kerne sind oft nicht darstellbar. Außerdem enthalten die Epithelien ein körniges, gelbbraunes Pigment, welches die Eisenreaktion nicht gibt, in ziemlich reichlicher Menge.

Die Entfernung der Milz ist demnach bei Hunden ohne Einfluß auf den Verlauf des Ikterus, welcher im Gefolge der Ligatur des Ductus choledochus auftritt. In dem eben geschilderten Versuche beginnt der Ikterus bei gleichzeitiger Unterbindung des Ausführungsganges der Galle und Entfernung der Milz am vierten Tage an den Skleren und breitet sich innerhalb zweier Tage über den ganzen Körper aus. In seiner Intensität unterscheidet er sich auch nicht von

dem Ikterus, der nach Ligatur des Ductus choledochus bei erhaltener Milz sich einstellt. Auch der histologische Befund entspricht der Dauer des Verschlusses des Ductus choledochus beim normalen Hunde. Man sieht eine Vergrößerung, Quellung und stärkere Körnung der Leberzellen, verbunden mit einer geringeren Tingibilität, welche namentlich im Zentrum der Acini ausgesprochen ist. Die Gallenstauung beschränkt sich auf die interacinösen, größeren Gallengänge, welche durch ihre Erweiterung und Füllung im interstitiellen, vermehrten Bindegewebe auffallen. In den Nieren sieht man ebenfalls die im Anschlusse an die Ligatur des Ductus choledochus sich einstellende schwere Degeneration der Epithelien der erweiterten Harnkanälchen, in denen sich dieselben geronnenen, krümeligen Massen finden, welche auch die *Bowman*sche Kapsel von den Glomerulis abheben.

Was die Kombination der Ligatur des Ductus choledochus mit der Vergiftung durch Toluylendiamin anlangt, so zeigt sich, daß auf den Ablauf des Ikterus das Toluylendiamin nur dann von Einfluß ist, wenn der Verschluß des Gallenganges schon einige Zeit bestanden hat. Es gelingt nämlich dann schon durch eine ganz geringe Dosis, welche bei einem normalen Hunde nur Verlust an Körpergewicht zur Folge hat, den Ikterus auszulösen und sein Auftreten zu beschleunigen. Wird die Vergiftung mit Toluylendiamin unmittelbar an den operativen Eingriff behufs Verschließung des Ductus choledochus angereiht, so bleibt sie so lange ohne Einfluß auf das zeitliche Einsetzen des Ikterus, bis die Gaben jene Höhe erreicht haben, welche beim normalen Hunde Ikterus verursacht. Der auf diese Vergiftung einsetzende Ikterus verläuft so wie beim normalen Hunde, er hält einige Tage an, geht dann allmählich zurück und nach einigen Tagen Wohlbefindens setzt erst der Ikterus infolge der Ligatur des Ductus choledochus ein. Dieser erreicht keine besondere Intensität. Unter der Toluylendiaminwirkung sinkt auch das Körpergewicht der Hunde rapid und steigt mit dem Abklingen des Ikterus wieder an.

Die zahlreich in der Literatur hinterlegten Befunde über experimentelle Ligatur des Ductus choledochus zeigen einzelne divergierende Angaben, welche mich veranlassen, an der Hand einzelner, aus der großen Literatur herausgegriffenen Arbeiten auf dieselben etwas näher einzugehen. *Leyden*[20]) unterband an 20 Hunden den Ductus choledochus und sah schon nach drei Tagen Ikterus auftreten. Die Leber war größer und blutreicher; zugleich bestand Gallenstauung und fettige Degeneration mit Ablagerung von Gallenpigment im Zentrum der Acini. *Popoff*[25]) beschreibt eine Gallenstauung in einem intra-



zellulären Netzwerk, welches mit den Gallengängen in Zusammenhang steht. Dieselbe erreicht die höchsten Grade im Zentrum der Acini. Weitere Veränderungen sah *Canalis*[6]) nach der Ligatur des Ductus choledochus in Nekrosen des Leberparenchyms. Diese faßt *Gerhardt*[12]) als Wirkung der Galle auf, da es ihm nicht gelingen konnte, solche Nekrosen durch Injektion von Flüssigkeit in den Ductus choledochus zu erzeugen, während *Beloussow*[3]), der an Meerschweinchen und Kaninchen experimentierte, nekrotische Herde in der Leber sah, wenn er durch den Ductus hepaticus Flüssigkeit injizierte. Diese scheinbar widersprechenden Befunde dürften sich wohl damit erklären lassen, daß bei Injektion von Flüssigkeit in den Ductus choledochus ceteris paribus ein großer Teil derselben in die Gallenblase tritt, und daß nur eine geringe Menge unter schwächerem Druck in die Leber gelangt. Außerdem bezeichnet *Gerhardt* die Degeneration, welche er an den Leberzellen beobachtete, nicht als fettige, sondern als hyaline. In einer späteren Arbeit zeigt *Gerhardt*[13]) mit Berücksichtigung der Befunde *Harleys*[14]) über die Beschaffenheit der gestauten Galle, daß die Galle nach Verlegung ihrer Abflußwege in der Leber zurückgehalten wird. Sie häuft sich daselbst in enormer Menge an und erst, wenn dieses Organ mit Galle beladen ist, wird das Sekret anderwärts abgeführt. Die am weitesten vorgeschrittenen Veränderungen in der Leber infolge Behinderung des Abflusses der Galle konnte *Nasse*[23]) dadurch erzielen, daß er nur einen Ast des Ductus hepaticus unterband. Dabei zeigte sich, daß derjenige Lappen, dessen Galle sich nicht entleeren konnte, atrophierte, während die übrigen Leberlappen eine Hypertrophie aufwiesen. Andere Versuche an Hunden, denen der Ductus choledochus ligiert wurde, beschäftigen sich damit, den Weg des Übertrittes der Galle in die Blutbahn nachzuweisen und legen ein geringeres Gewicht auf die histologischen Veränderungen in der Leber.

Stärkere Bindegewebsvermehrung wurde namentlich bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Unterbindung des Ductus choledochus von *Mayer*[22]), *Charcot* und *Gombault*[7]) beschrieben und veranlaßte *Litten*[21]) und *Foa* et *Salvioli*[11]) geradezu von einer Cirrhose bei diesen Tieren zu sprechen. *Lahousse*[19]) unterscheidet akute Fälle mit Hyperämie, Dilatation der Lymphgefäße, Nekrose und Erweiterung der Gallengänge von chronischen mit Hyperplasie des Bindegewebes, Atrophie der peripheren Anteile der Acini und Erweiterung sämtlicher Gallenwege. Diese schweren Veränderungen waren aber nicht immer von Ikterus begleitet und *Pick*[24]) konnte unter 23 Kaninchen mit Ligatur des Ductus choledochus nur einmal Ikterus beobachten; desgleichen blieb der Ikterus bei sieben Meerschweinchen, welche



Charcot und *Gombault*[7]) operierten, aus. Gibt man einerseits die Möglichkeit der Wiederherstellung der Durchgängigkeit des einfach ligierten und nicht durchtrennten Ductus choledochus zu, und berücksichtigt man anderseits den Umstand, daß bei Kaninchen ein spontaner Ikterus noch nicht beobachtet wurde, und daß die Versuche von *Kraus* und *Sternberg*[18]) mit einem spezifisch hämolytischen Immunserum keinen Ikterus bei Kaninchen hervorzurufen imstande waren, so muß man doch eine geringere Neigung dieser Tierart zum Ikterus annehmen. So sieht man ja auch bei der Katze unter der Einwirkung von Toluylendiamin neben Hämoglobinämie und Hämoglobinurie meist auch eine deutliche Gelbfärbung des subkutanen Gewebes auftreten; zu einem allgemeinen Ikterus mit Beteiligung der äußeren Decken kommt es aber nur ausnahmsweise. Eine Erklärung für dieses verschiedene Verhalten der Tiere ist bis heute noch nicht gegeben und erfordert neue Untersuchungen, welche Licht in diese Frage werfen.

Bei meinen Hunden mit Ligatur des Ductus choledochus blieb der Ikterus niemals aus und führte innerhalb längstens eines Monates zum Tode der Tiere. Die Veränderungen, welche sich dabei in der Leber einstellen, sind zunächst Stauung der Galle in den größeren Gallengängen des interacinösen Bindegewebes und eine stärkere Körnung und fettige Degeneration der Leberzellen namentlich im Zentrum der Acini. An diese interlobuläre Gallenstauung schließt sich eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und eine Erweiterung der periportalen Lymphgefäße; die Degeneration der Leberzellen führt zu Nekrosen um die Vena centralis und zu geringerer Tingibilität der übrigen Anteile der Leberläppchen. Eine intralobuläre Injektion des Systems der Gallenkapillaren fand sich niemals und ich konnte in den Lobulis nur einzelne Tropfen von Galle nachweisen, welche zum Teil Knotenpunkten des Netzwerkes der Gallenkapillaren entsprachen, zum Teil den Inhalt erweiterter Lymphkapillaren bildeten. Diese Befunde entsprechen auch den von *Leyden*[20]) gemachten Beobachtungen, an welche ich nun noch die Veränderungen in Milz und Niere schließen will. Die Milz ist nicht vergrößert, doch erscheint ihre Pulpa viel zellreicher und dichter durch Vermehrung ihres Stromas, welches aus Spindelzellen und einzelnen eingelagerten, mehrkernigen Zellen besteht. Pigment findet sich in der Milz reichlich und ist zum großen Teile eisenhältig. Schwer gelitten haben die Nieren, deren Epithelien in fettiger Degeneration nicht selten der Nekrose anheimfallen. Die Glomeruli scheiden einen eiweißreichen Harn aus, aus welchem geronnene, körnig-krümelige Massen ausfallen und die *Bowman*sche Kapsel abheben und erfüllen. Einzelne Glomeruli erscheinen klein und liegen



kollabiert der Kapsel an. In denselben finden sich auch Ablagerungen von Kalk. Die erweiterten Harnkanälchen enthalten auch Eiweißgerinnsel, welche in den Sammelröhren zu grüngelben, gekörnten und hyalinen Zylindern verschmelzen.

Der Ikterus erreicht in den Fällen von Ligatur des Ductus choledochus bei Hunden keine sehr hohen Grade. Er setzt zwischen dem fünften und zehnten Tage nach der Operation ein und hält in wechselnder Intensität bis zum Tode an. Wie *Harley* [14]) nachgewiesen hat, ist die angestaute Galle, deren Sekretionsmenge geringer ist, reich an Mucin und Cholestearin, arm an Taurocholsäure. Dieser Befund spricht wohl dafür, daß die Leberzellen unter der Ligatur des Ductus choledochus ihre Tätigkeit vermindern, und daß das Sekret, welches abgesondert wird, zum größeren Teile Produkt des Epithels der Gallengänge ist. Nachdem die unter diesen Umständen gebildete Galle ärmer an eigentlichen Gallenbestandteilen ist, erscheint es begreiflich, daß die Resorption dieses Sekretes auch zu keinem intensiven Ikterus zu führen vermag. Ein Teil der Galle wird auch durch die Nieren ausgeschieden und ein anderer lagert sich im Netze ab, welches sich durch seine intensive Färbung auszeichnet. Durch das Ineinandergreifen dieser verschiedenen Faktoren erklärt sich vielleicht die Differenz im Auftreten, der Wechsel in der Intensität und in der Dauer des Ikterus durch Stauung.

Von diesem Stauungsikterus unterscheidet sich der Ikterus, welcher sich im Anschlusse an hämolytisch wirkende Gifte entwickelt. Den Typus eines solchen Giftes stellt das spezifisch hämolytische Immunserum dar. Dieses wirkt auf das zirkulierende Blut in dem Sinne ein, daß rote Blutkörperchen zerstört werden und Hämoglobin frei wird. Die Trümmer der roten Blutkörperchen bleiben größtenteils in der Milz liegen, zum Teil sind sie Ursache von kapillaren Thrombosen in verschiedenen Organen. Der freigewordene Blutfarbstoff gelangt in die Leber, welche ihn zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Die nun gebildete Galle ist reicher an Gallenfarbstoff, doch ist ihre Konsistenz anfangs nicht so vermehrt, daß die Gallenkapillaren sich ihres Inhaltes nicht entleeren könnten. Es sind zunächst die großen, interacinösen Gallengänge erweitert und mit einer fädigen, durch Hämatoxylin blau gefärbten Galle gefüllt, und erst später sieht man auch die intraacinösen Gallenkapillaren natürlich injiziert. Anders verhält es sich bei einem Blutgifte (Toluylendiamin), welches die zirkulierenden Blutkörperchen zwar schädigt, aber nicht zerstört. Die lädierten Erythrocyten werden in der Milz zurückgehalten und zu Pigment verarbeitet, welches, in Zellen eingeschlossen, der Leber zugeführt wird. Aus diesem reichlich



zugeführten körnigen Pigment bildet die Leber eine gallenfarbstoffreichere und konsistentere Galle, welche aus den intraacinösen Gallenkapillaren nicht mehr abfließen kann; das ganze Netzwerk derselben ist strotzend gefüllt, während die größeren Gänge an der Peripherie der Läppchen keine wesentliche Erweiterung zeigen. Durch Ruptur der Gallenkapillaren kommt es zu herdförmigen Nekrosen in der Leber. Größere nekrotische Herde in der Leber nach Injektion von hämolytischem Immunserum ohne Füllung der Gallenkapillaren sind auf Thrombosen von Gefäßen zu beziehen. Bei chronischen Vergiftungen wird das zerstörte Lebergewebe durch Bindegewebe ersetzt, die erhalten gebliebenen Anteile des Leberparenchyms hypertrophieren und es kommen Bilder zustande, welche mit den cirrhotischen Veränderungen der menschlichen Leber eine gewisse Ähnlichkeit haben. Der Milztumor, welcher sich bei allen Vergiftungen durch hämolytische Gifte findet, bei der Ligatur des Ductus choledochus jedoch fehlt, ist ein spodogener.

Die vorliegenden Untersuchungen gestatten folgende Zusammenfassung:

1. Der Stauungsikterus (durch Ligatur des Ductus choledochus) tritt später auf als der durch Hämolyse.

2. Der Stauungsikterus erreicht nie so hohe Grade wie der Ikterus durch Hämolyse.

3. Die Gallenstauung tritt beim Ikterus nach Unterbindung des Ductus choledochus zunächst in den großen Gallenwegen und in den interacinösen Gallengängen auf.

4. Beim Ikterus durch Hämolyse ist die Gallenstauung vorwiewiegend intrahepatal.

5. Beim Stauungsikterus fehlt der Milztumor, beim Ikterus durch Hämolyse ist er ausnahmslos vorhanden und erreicht hohe Grade.

6. Der Milztumor bei Ikterus durch Hämolyse ist spodogen.

7. Die Funktion der Milz begünstigt in jenen Fällen die Entwicklung des Ikterus, bei denen die Milz aktiv an der Zerstörung der geschädigten Blutkörperchen beteiligt ist.

Vielleicht gestatten diese an Hunden erhobenen Differenzen bei Ikterus durch Stauung und bei Ikterus durch Hämolyse, auch in Fällen von menschlichem Ikterus Schlüsse auf die Art der Entstehung desselben zu ziehen, insoweit nicht Zirkulationsstörungen anderer Art die beschriebenen Bilder zu stören vermögen.



Literatur.

[1]) *Afanassiew M.*, Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände. Pflügers Archiv. 1883, XXX.

[2]) *Banti*, Splenomegalia ed itterizia. Gaz. degli ospedali e delle cliniche. 1895, XVI.

[3]) *Beloussow P. N.*, Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1881, XIV.

[4]) *Biedl* und *Kraus*, Über eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das Zentralnervensystem. Zentralblatt für interne Medizin. 1898.

[5]) *Boix E.*, Le foie des dyspeptiques. Paris 1895.

[6]) *Canalis P.*, Sur les conséquences de la ligature du canal cholédoque. Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie. 1886, III.

[7]) *Charcot* et *Gombault*, Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. Arch. de physiolog. norm. et patholog. 1876.

[8]) *Czeczowiczka O.*, Zur Kenntnis der durch Cytotoxine im Tierkörper erzeugten Veränderungen. Zeitschrift für Heilkunde. 1903.

[9]) *Eppinger E.*, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallenkapillaren mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beiträge. 1902, XXXI.

[10]) *Eppinger E.*, Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beiträge. 1903, XXXIII.

[11]) *Foa* et *Salvioli*, Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato. Arch. per le scienze mediche. 1878, II.

[12]) *Gerhardt D.*, Über Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1892, XXX.

[13]) *Gerhardt D.*, Zur Pathogenese des Ikterus. XV. Kongreß für innere Medizin. Berlin 1897.

[14]) *Harley S.*, Leber und Galle während dauernden Verschlusses von Gallen- und Brustgang. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1893.

[15]) *Joannovics G.*, Über die Ausschaltung der Milz aus dem Kreislauf der Pfortader. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1902.

[16]) *Joannovics G.*, Recherches expérimentales sur la pathogénèse de l'ictère. Mémoires couronnés de l'académie royale de médecine de Belgique. 1903.

[17]) *Josselin de Jong R.*, La cirrhose du foie. Recueil de travaux anatomopathologiques du laboratoire de Boerhave. 1899.

[18]) *Kraus* und *Sternberg*, Über Wirkungen der Hämolysine im Organismus. Zentralblatt für Bakteriologie. 1902, XXXII.

[19]) *Lahousse E.*, Recherches expérimentales sur l'influence exercée sur la structure du foie par la ligature du canal cholédoque. Arch. de biologie. 1887, VII.

[20]) *Leyden E.*, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866.

[21]) *Litten M.*, Über die biliäre Form der Lebercirrhose und den diagnostischen Wert des Ikterus. Charité-Annalen. 1878, V.

[22]) *Mayer H.*, Über Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Verschluß des Ductus choledochus. Medizinische Jahrbücher. 1872.

[23]) *Nasse*, Conséquences anatomo-pathologiques de la ligature des voies biliaires chez les animaux. Semaine médic. 1874.

[24]) *Pick E.*, Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschrift für Heilkunde. 1890, XI.



[25]) *Popoff L.*, Über die natürliche pathologische Injektion der Gallengänge und einige andere nach der Unterbindung des Ductus choledochus bei Tieren beobachtete pathologische Erscheinungen. Virchows Archiv. 1880, LXXXI.

[26]) *Pugliese* et *Luzzatti*, Contributions à la physiologie de la rate. Arch. ital. de biologie. 1900, XXXIII.

[27]) *Queirolo M.*, Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere. 1895, XV.

[28]) *Rosenberg S.*, Zur Kritik der angeblichen Regeneration des Ductus choledochus. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1896.

[29]) *Stadelmann E.*, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891.

[30]) *Vast A.*, Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges. Thèse de Paris. 1899.



(Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien [Vorstand: Prof. Dr. R. Paltauf].)

Über Änderungen der Empfindlichkeit des Organismus für Toxine durch schädigende Momente.

Von

Dr. Karl Ritter von Stejskal,
Assistenten der II. medizinischen Universitätsklinik.

(Mit 16 Tabellen im Texte.)

Die angeborene Immunität oder Resistenz *(Buchner)* eines Individuums — Tier oder Mensch — gegen eine bestimmte Schädigung stellt nur in dem Falle einer absoluten Immunität eine stabile, unveränderliche Größe dar; in den Fällen, wo es sich nur um relative Immunität handelt, zeigt der Grad dieser relativen Immunität beträchtliche Schwankungen. Diese Schwankungen in der Immunität eines bestimmten Individuums einer bestimmten Schädigung gegenüber werden, abgesehen von der Größe und der Art der Verabreichung der schädigenden Substanz, auch noch durch eine Reihe von äußeren und inneren Umständen bewirkt, wie z. B. die Temperatur, die Konstitution und die Ernährungsweise des betreffenden Individuums. Diese Einflüsse sind imstande, durch Einwirkung auf die Giftwirkung im beiderseitigen Sinne, den Grad der Immunität zu beeinflussen.

Dieser modifizierende Einfluß solcher Umstände ist in der überwiegendsten Zahl der Fälle für die Bakterienimmunität geprüft worden, die Wandlungen der Giftresistenz (von Bakteriengiften) unter solchen Einflüssen sind nur durch eine geringe Anzahl von Beobachtungen erwiesen.

Die ersten Angaben über Änderungen der angeborenen Giftresistenz stammen von *Courmont* und *Doyon* [1]) und betreffen die Wirkung des Tetanustoxins. Bei Fröschen (Rana esculenta) zeigt es sich, daß sie im Winter gegen Tetanustoxin immun sind, im Sommer aber demselben bei gleichen Dosen erliegen. Auch an künstlich erwärmten

[1]) C. r. de la société de Biologie. 11. Mars, 10. Juin 1893; 26. Mars 1898.



Tieren im Wasser konnten bei 30° die Autoren Tetanus erzeugen, der bei 10° Wassertemperatur ausblieb.

Eine gleiche Abnahme der Giftimmunität gegen Tetanustoxin durch Temperaturänderung ist beim Huhne nachzuweisen; ein durch Kältewirkung abgeschwächtes Tier ist gegen Tetanustoxin viel empfindlicher geworden. [1])

R. Kraus [2]) studierte den Ablauf der Diphtherieintoxikation (Diphtherietoxininjektionen) nach Injektionen mit Deuteroalbumosen und abgetöteten Typhuskulturen. Durch diese fiebersteigernden Mittel konnte er keinerlei Beeinflussung des Verlaufes der nachfolgenden Intoxikation konstatieren, wohl aber wurde eine schon bestehende Intoxikation mit Diphtherietoxin durch fiebersteigernde Mittel (Albumosen, abgetötete Typhuskulturen, Tuberkulin) ungünstig beeinflußt, indem die Intoxikation einen rascheren tödlichen Ausgang nahm.

Valagussa und *Raneletti* [3]) konnten bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hühnern die Vergiftung mit Diphtherietoxin durch eine Reihe von äußeren Umständen beeinflussen, und zwar konnten subletale Dosen letal werden oder die Dauer der Intoxikation bei letalen Dosen bedeutend verkürzt werden. Die äußeren Umstände waren Hunger, schlechte Ernährung, Ermüdung, Feuchtigkeit, die Intoxikation mit Produkten saprophytischer und pathogener Organismen, Alkohol und Koffeinintoxikation. Alle diese Maßnahmen, mit Ausnahme einer leichten Bewegung, die auf die vergifteten Tiere eher günstig zu wirken schien, verstärkten die Intoxikation mit Diphtherietoxin in hohem Grade.

Außer diesen Maßnahmen ist in der Literatur noch ein weiterer Umstand verzeichnet, der den Grad der Intoxikation mit Bakteriengiften beherrscht, und das ist der Winterschlaf bei einzelnen Tieren. So konnte sowohl *Billinger* [4]) an Murmeltieren als auch *H. Meyer* [5]) an Fledermäusen feststellen, daß ein bedeutender, den Verlauf der Intoxikation hinausschiebender Einfluß sowohl für das Tetanustoxin als auch für das Botulin existiert.

Gelegentlich der Prüfung der Kreislaufsymptome, die durch Diphtherietoxin bewirkt werden, im Laboratorium für experimentelle

[1]) *Metschnikoff*, Immunité. Pag. 269.

[2]) *R. Kraus*, Über den Einfluß erhöhter Körpertemperatur auf Infektion, Intoxikation und Immunisierung. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1899, vol. VI, fasc. V und VI.

[3]) Zentralblatt für Bakteriologie. XXIV, S. 752.

[4]) *Billinger*, Winterschlaf und Infektion. Wiener klinische Rundschau. 1896, Nr. 45.

[5]) *H. Meyer*, Chemisch-medizinische Untersuchungen. Festschrift für *Jaffé*. Braunschweig 1901, S. 295.



Pathologie des Herrn Prof. *v. Basch* konnte ich nachweisen, daß durch den Komplex von Eingriffen, der zur experimentellen Prüfung des Verhaltens des Herzens und der Gefäße im Versuche notwendig ist, eine beschleunigende Wirkung auf die Diphtherieintoxikation ausgeübt wird. Dieselbe ist für große Dosen von Diphtheriegift eine sehr hervorragende, so daß die sieben Stunden dauernde Vergiftung bei intravenöser Einverleibung großer Dosen Diphtherietoxin je nach der Größe der Eingriffe auf eine bis fünf Stunden herabgedrückt werden kann.

Es galt nun zu untersuchen, ob diese eigentümliche, durch eine Reihe von Untersuchungen bei großen Dosen und intravenöser Einverleibung außer Zweifel gestellte Tatsache sich auch für kleinere Dosen und bei subkutaner Injektion des Diphtherietoxins feststellen ließ, weiters wie groß sie sei und welches die Ursachen für diese Beschleunigung seien.

Um die Verhältnisse bei der Prüfung zu vereinfachen, wurde ein Gefäß- und Herzgift, und zwar das Jodkalium genommen und sowohl vor als auch nach dem Diphtherietoxin eingespritzt. Die Dosen des Diphtheriegiftes waren hier nur die einfach letalen beziehungsweise auch subletale Dosen.

Tabelle I.

Diphtherietoxin-Versuch Nr. 1. (Toxin, letale Dosis 0·009 *g*.)

Meerschweinchen Nummer	18. August		19. August		20. August	21. August	22. August	23. August	24. August	25. August	26. August	28. August	Anmerkung
	Körpergewicht	Injektion von Jodkali	Körpergewicht	Injektion von Diphtherietoxin	Körpergewicht								
	Gramm												
126	320	0·33	300	0·009	285	260 Infiltr.	†						Drei Tage.
93	330	0·33	300	0·007	280	260	260 Infiltr.	†					Vier Tage.
10	330	—	330	0·009	315	300	255 Infiltrat	235	†				Sechs Tage.
33	320	—	320	0·007	310	290	280 Infiltr.	260	280 Infiltr. gut abgegrenzt	260	260	270	—
242	320	0·33	300	—	280	290	300	270	300				—
12	350	0·33	330	—	330	340	350	350	350				—

Tabelle II.

Diphtherietoxin-Versuch Nr. 2. (Toxin, letale Dosis 0·009 *g*.)

Meerschweinchen Nummer	23. Mai, 4 Uhr nachm. Körpergewicht	23. Mai, 4 Uhr nachm. Injektion von Jodkali	24. Mai, 10 Uhr vorm., Injektion von Toxin	25. Mai, 10 Uhr vorm.	26. Mai, 10 Uhr vorm.	28. Mai	30. Mai	1. Juni	Anmerkung
	Gramm			Körpergewicht					
11	250	0·3	0·007	230 starkes Infiltr.	schwer krank, 2 Uhr nachm. †				Dauer der Vergiftung zirka 50 Stunden.
18	180	—	0·007	170 starkes Infiltr.	170	160 Tier sehr matt	190	190	Infiltrat abgestoßen.
20	250	0·3	0·005	230 Infiltr.	180	180	210		Infiltrat abgeheilt.
17	220	—	0·005	220	180 Infiltr.	180	220		Infiltrat abgeheilt.
21	200	0·3	—	170	180	190	200		Tier vollkommen erholt.

Die Stelle, wo Jodkali injiziert wurde, ist immer mehr weniger nekrotisch. Die Jodkalilösung ist bei der Impfung steril.

Tabelle III.

Diphtherietoxin-Versuch Nr. 3. (Toxin, letale Dosis 0·009 *g*.)

Meerschweinchen Nummer	28. Juni Körpergewicht	28. Juni Injektion von	29. Juni	30. Juni	1. Juli	2. Juli	4. Juli	6. Juli	8. Juli	9. Juli	Anmerkung
	Gramm		Körpergewicht								
81	210	Toxin 0·007 und 0·25 Jodkali hinterher	170 beginnendes Infiltrat	160 Infiltrat ausgesprochen	150	150 Tier schwer krank	†				Sechs Tage Dauer.
80	200	Toxin 0·007	190	160	160 beginnendes Infiltrat	150 Infiltrat deutlich	150	120	120	†	Zehn Tage Dauer.

Aus den Versuchen 1—3 (Diphtherietoxin-Versuche 1—3) geht hervor, daß man sowohl durch die vorherige als auch die nachfolgende Injektion von Jodkali imstande ist, den Verlauf der Intoxikation mit letalen Dosen von Diphtherietoxin in der Weise zu beeinflussen, daß sowohl der Tod als auch die lokalen Erscheinungen früher auftreten als beim vorher gesunden Kontrolltiere.

Bei Dosen, die der letalen Dosis sich nähern, zeigt sich noch ein Einfluß in dieser Weise, daß eine Verstärkung der Wirkung sich kenntlich macht, bei sicher subletalen tritt ein gleicher Einfluß nicht hervor.

Ein Übelstand zeigte sich aber bei der Jodkaliinjektion, indem sich nämlich an der Injektionsstelle auch bei steriler Lösung eine Nekrose der Haut entwickelt, die bei eventuellem Ungeschick bei der Injektion (zu tiefes Einstechen) auch die Bauchmuskeln ergreifen kann. Auf einen solchen Umstand ist auch der Tod bei einem der Jodkalitiere zurückzuführen, in der anderen Zahl der Fälle überstanden die Tiere die Vergiftung gut und es heilten die Nekrosen bei den Kontrolltieren mit Jodkali allein gut und rasch ab.

Daß der Tod durch das Diphtherietoxin in den Fällen bewirkt war, wurde sowohl durch das Infiltrat an der Injektionsstelle als auch durch den Befund von roten Nebennieren bei den Tieren erwiesen.

Um außer einer direkten Giftwirkung als mitwirkenden Umstand auch noch einen anderweitigen Einfluß zu prüfen, wurde ein Tier nach zirka dreitägigem Hungern mit der letalen Dosis Diphtherietoxin zugleich mit einem gesunden Tiere injiziert. Eine der früheren Jodkaliwirkung entsprechende Wirkung des Hungerns konnte hierbei nicht konstatiert werden.

Tabelle IV.

Diphtherietoxin-Versuch Nr. 4. (Hungerversuch mit Toxin.)

Meerschweinchen	18. Nov.	19. Nov.	21. Nov.	22. November		23. Nov.	24. Nov.	25. Nov.
	Körpergewicht				Injektion von Toxin	Körpergewicht		
	Gramm							
Roter Steiß	320	etwas gefüttert	270	250	0·01	220	200	früh †
Roter Rücken	250	normale Fütterung		250	0·01	220	200 abends †	

Aus diesen vorstehenden Versuchen scheint hervorzugehen, daß gewisse schädigende Einflüsse, Vergiftungen, imstande sind, die Verlaufsweise der Intoxikation mit Diphtherietoxin auch bei subkutaner



Einverleibung des Toxins zu beschleunigen. Es scheint aber diese Wirkung nur für solche Zustände wirklich zuzutreffen, wo durch das Gift eine Veränderung im Ablaufe der chemischen Prozesse bei der Vergiftung hervorgerufen wird. Maßregeln, die nur im allgemeinen die Konstitution beziehungsweise Ernährung, wie Hunger, beeinflussen, scheinen keinen solchen beschleunigenden Einfluß auf die Intoxikation auszuüben.

Es wäre hier noch zu erwähnen, daß der endgültige Einfluß auf die Intoxikation durch solche Substanzen, die giftig wirken, möglicherweise noch als Reflektierende von Komponenten erscheint, die in verschiedener Weise den Ablauf der Vergiftung beeinflussen. Die unmittelbare schädigende Wirkung von toxischen Substanzen, wie Deuteroalbumosen und Bakteriengiften, kann nämlich durch eine günstige Wirkung der fiebererzeugenden beziehungsweise temperaturerhöhenden Komponente dieser Substanzen überkompensiert werden. Daß Temperaturerhöhung günstig bei bakteriellen Infektionen wirkt, erscheint sowohl durch die Untersuchungen von *Löwy, Richter,* und *R. Kraus* a. a. O. bewiesen.

Durch solche Verhältnisse könnte der verschiedene Ausfall von Untersuchungen erklärt werden, je nachdem durch verschiedene Dosierung die eine oder die andere Wirkung — die temperatursteigernde oder die wirklich toxische — mehr in den Vordergrund tritt.

Es hat also nicht nur die Größe der Dosis des Giftes einen Einfluß auf die Dauer und das Eintreten der Intoxikation, sondern auch andere toxische Einflüsse, die mitwirken, sind imstande, dieselbe zu verkürzen. Daß es auch Substanzen gibt, die die Inkubationszeit verlängern, geht aus der Angabe *Behrings* hervor, der die Latenzzeit bei Tetanustoxin mit Jodtrichlorid länger findet als bei reinem Gifte. [1])

Wirkte, wie aus den Untersuchungen hervorzugehen scheint. das Jodkali im Sinne einer Verstärkung der Toxinvergiftung, so war es von Bedeutung, seine Wirksamkeit im Organismus bei Eiverleibung eines Toxin-Antitoxingemenges kennen zu lernen.

Ich hatte nämlich bei den früher erwähnten Kreislaufversuchen eine schädliche Wirkung eines sonst neutralen Gemisches unter den veränderten Bedingungen, den toxischen Einflüssen des Kreislaufversuches mit seinem Eingriffe, und bei intravenöser Applikation des Gemisches beobachten zu können geglaubt. Es sollte nun in diesen Versuchen direkt unter möglichst einfachen Bedingungen untersucht

[1]) *Behring*, Über die Beziehung des Blutantitoxins zu den zugehörigen Infektionsgiften. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1898, Nr. 1, S. 3.



werden, ob eine solche Tatsache — eine Änderung der Wirksamkeit des neutralen Gemisches — in Wirklichkeit statthat, insbesondere auch bei subkutaner Einverleibung.

Es galt außerdem noch durch Auswahl der gesetzten mitwirkenden Schädigungen einen Schluß auf das Zustandekommen dieser Erscheinung möglich zu machen.

Als schädigende Mittel wurden Jodkalilösungen und Deuteroalbumosenlösung angewendet und ihre Wirksamkeit in dieser Richtung in mehreren Versuchen geprüft. Die beiliegenden Versuchstabellen geben den eingeschlagenen Weg zur Prüfung dieser Erscheinung wieder.

Zunächst wollen wir über die Versuche mit Jodkali berichten. Diese Versuche, vier an der Zahl, fielen mit Ausnahme des ersten positiv aus, und zwar zeigte sich, daß mit Zunahme der Jodkalidosis auch die Wirksamkeit des neutralen Gemisches zunehme respektive die Lebensdauer der Tiere sich verkürze. Die Kontrolltiere mit dem normalen Gemische verhielten sich unbeeinflußt, nahmen an Gewicht fast immer während der Beobachtung zu. Nur einmal starb ein sehr schwaches Kontrolltier (180 *g*) im Versuch Nr. 4, das die hundertfache Toxindosis und die entsprechende Antitoxindosis erhalten hatte. Die vorherige Injektion von Jodkali zeitigte dieselben Resultate wie die Injektion desselben nachher im Versuche Nr. 3. In beiden Fällen wirkt das neutrale Gemisch toxisch. Der tödliche Ausgang trat bei diesen Jodkalitieren spät ein, frühestens am siebenten Tage nach der Injektion.

Eine geringe Vermehrung des Antitoxinmenge hatte einen leicht retardierenden Effekt auf die Vergiftung, vermochte sie aber nicht aufzuhalten.

Hervorgehoben möge hier noch werden, daß die Antitoxinmengen immer etwas größere waren, als bei auch von anderer Seite unternommenen Versuchen ausgereicht hatten (vgl. die Tabellen V—VIII).

Positive, die ätiologische Ursache als in der Diphtherietoxinmenge gelegen beweisende Obduktionsbefunde konnten bei dem Umstande, daß der Tod der Versuchstiere so spät eintrat, nicht erhoben werden.

Weiters wurden Versuche unternommen, durch Injektion von Deuteroalbumosenlösung die Tiere zu schädigen, um die Wirksamkeit des neutralen Gemisches bei dieser Versuchsanordnung zu prüfen. Diese Versuche, fünf an der Zahl, sind mit mehr Variationen in den Versuchsbedingungen angestellt worden.

Tabelle V. Jodkali-Versuch Nr. 1.

Meerschweinchen Nummer	28. August		29. August		30. August	1. September	3. September	5. September	10. September	Anmerkung
	Körpergewicht	7 Uhr abends Injektion von Jodkali	Körpergewicht	Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	Körpergewicht					
	Gramm									
22	340	0·2	325	Toxin 0·09 Antitoxin 0·0005	315	310	310	360	400	Alle Jodkalitiere bekamen an der Einverleibungsstelle des Jodkali eine Nekrose, die langsam abheilte.
23	330	—	300	Toxin 0·09 Antitoxin 0·0005	310	330	330	390	400	
10	350	0·2	330	—	330	340	340	360	370	

Tabelle VI. Jodkali-Versuch Nr. 2.

Meerschweinchen Nummer	28. Mai		29. Mai		30. Mai	31. Mai	1. Juni	3. Juni	5. Juni	6. Juni	7. Juni	9. Juni	10. Juni	Anmerkung
	Körpergewicht	Subkutane Injektion von Jodkali	Körpergewicht	Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	Körpergewicht									
	Gramm													
22	240	0·3	210 Tier matt	Toxin 0·08 Antitoxin 0·00055	190 Infiltrat deutl., Tier sehr krank	190	175	150	†					Tod am 7. Tage nach der Injektion.
23	200	0·3	180 Tier matt	Toxin 0·08 Antitoxin 0·00066	170 Infiltrat Tier matt	170	160	140	140	140	140	110	†	Tod am 12. Tage nach der Injektion.
24	210	0·3	190 Tier krank	—	190	200	215 Nekrose	210	220	220	—	220		—
x	220	—	—	Toxin 0·08 Antitoxin 0·00055	220	230	220	230	240	—	240			—

Tabelle VII.

Jodkali-Versuch Nr. 3.

Meerschweinchen Nummer	27. Juni Körpergewicht	27. Juni Subkutane Injektion von Jodkali	28. Juni Körpergewicht	28. Juni Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	29. Juni	30. Juni	2. Juli	4. Juli	6. Juli	8. Juli	9. Juli	10. Juli	Anmerkung
	Gramm				Körpergewicht								
78	230	0·25	220	Toxin 0·09 Antitoxin 0·00055	200	220	200 Infiltrat	170	170	155	†		Elf Tage Dauer.
76	230	kein Jodkali vorher	—	Toxin 0·09 Antitoxin 0·00055 Unmittelbar nach dem neutralen Gemisch Jodkali 0·25	200	220	190	180	170	150	150	†	Zwölf Tage Dauer.
77	240	0·25	230	—	220	230	230	220	210	200	210	220	Jodkalinekrose gereinigt.
24	230	—	230	Toxin 0·09 Antitoxin 0·00055 (180fache Verd.)	230	230	220	210	210	220	220	—	—
71	230	—	230	Toxin 0·09 Antitoxin 0·00055 (180fache Verd.)	230	250	250	—	—	250	—	250	—

Alle Jodkalitiere bekamen an der Injektionsstelle eine Nekrose.

Der erste von diesen Versuchen (I. Deuteroalbumosen-Versuch) fiel positiv aus, indem nämlich von den Deuteroalbumosentieren mit dem neutralen Gemisch das eine starb, das andere schwer erkrankte, während sowohl die alleinigen Deuteroalbumosentiere als auch die Tiere mit neutralem Gemisch glatt aus dem Versuche hervorgingen.

Der Obduktionsbefund des nach 48 Stunden gestorbenen Tieres ergab einen für Diphtherie pathognomischen Befund und auch die

Tabelle VIII.

Jodkali-Versuch Nr. 4.

Meerschweinchen Nummer	6. Juni		7. Juni		8. Juni	9. Juni	10. Juni	12. Juni	14. Juni	16. Juni	18. Juni	20. Juni	22. Juni	23. Juni	Anmerkung
	Körpergewicht	Subkutane Injektion von Jodkali	Körpergewicht	Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	Körpergewicht										
	G r a m m														
27	270	0·23	260	Toxin 0·08 Antitoxin 0·000526	240	210	200	190	180	170	170	170	150	†	15 Tage Dauer.
25	260	0·23	250	Toxin 0·7 Antitoxin 0·00526	230	220	210	205	205	180	180	170	150	†	15 Tage Dauer.
30	250	0·23	230	—	215	220	220	220	200	210	190	220	220	230	—
29	210	—	—	Toxin 0·08 Antitoxin 0·000526	210	210	205	190	200	210	210	215	220		—
28	180	—	—	Toxin 0·7 Antitoxin 0·00526	180	180	165	150	140	145	145	120 †			—

Nekrose des sich erholenden Tieres erwies die gleiche ätiologische Ursache. Hier wäre hervorzuheben, daß das Gemisch vor der Anwendung 24 Stunden gestanden war.

Der zweite Versuch (II. Deuteroalbumosen-Versuch) ergab gleichfalls denselben Befund, indem zwei Deuteroalbumosentiere mit der 160fachen Verdünnung erkrankten, das andere mit 100facher Verdünnung sogar mit positivem Obduktionsbefund starb, die Kontrolltiere gesund beziehungsweise am Leben blieben. Daß das erste der Tiere nicht erkrankte, läßt sich wohl darauf zurückführen, daß es bei seiner Größe durch die Deuteroalbumosenlösung zu wenig geschädigt wurde.

Im dritten Versuche war die Dauer der Vergiftung nur zirka 30 Stunden, weshalb wohl auch der Obduktionsbefund nicht vollkommen typisch war.

Klar geht aus diesem Versuche hervor, daß die zweifache Menge von Antitoxin diese Wirkung aufzuheben imstande ist.

Tabelle IX.

Deuteroalbumosen-Versuch I.

Meerschweinchen	19. November: Körpergewicht in Gramm	19. November: 7 Uhr abends Injektion einer 3%igen Deuteroalbumosenlösung	20. November Körpergewicht	21. November: Körpergewicht	21. November: Serum, 218. Serie (20 f. Gem.), 7 Uhr abends Injekt. von Toxin + Antitoxin, das 24 Stunden gemischt gestanden	22. November	23. November	25. November	27. November	30. November	2. Dezember	6. Dezember	Anmerkung
						Körpergewicht — Gramm							
Unbezeichnetes Tier, gefleckt	250	2 cm^3	240	240 krank	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	230	220 Infiltrat, schwer krank	230 Nekrose	230	230	250 Nekrose rein, im Abheilen	250	—
Blaue Nase	250	2 cm^1	240	240 krank	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	220 schwer krank	vorm. schwer krank, abends 7 Uhr †						Sektion: Infiltrat in Haut und subkutan. Rote Nebennieren. Pleura mit Exsudat.
Weißes Tier	250	2 cm^3	240	240	—	250	250	260	—	—	280	290	—
Kontrolltier, blauer Rücken	250	—	—	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	250	250	270	—	—	—	290	—

Tabelle X.

Deuteroalbumosen-Versuch II.

Meerschweinchen	27. November			28. Nov.		29. November			30. Nov.		1. Dez.		2. Dez.		4. Dez.		5. Dez.		6. Dez.		7. Dezember	Anmerkung
	Körpergewicht	Temperatur	7 Uhr ab. Inj. einer 10%ig. Deuteroalbumosenlösung	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	8 Uhr abends Injektion von Toxin + Antitoxin (180faches Serum)	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	
Großes Tier mit weißer Nase	330	38·9	2 1/2 cm^3	310	39·3	300	39·0	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	290	39·5	290	39 2	300	39·5	310	39·0	310	38·9	330	38·9	—	—
Großes Tier mit roter Nase	330	38·9	2 1/2 cm^3	310	39·5	310	39·0	—	310	38·8	320	38·8	320	—	330	38·8	350	—	370	—	—	—
Kleines Tier mit schwarzem Kopf	260	38·8	2 1/2 cm^3	240	40·1	240	40·0	Toxin 0·1 Antitoxin 0 0001	230	40·0	220	39·4 Infiltr. unscharf	220	— Nekrose	205	38·2	†					Sektion: [Hautinfiltrat und Nekrose auch subkutan. Pleura feucht. Nebennieren am Schnitt rot. Fünf Tage.
Kleines Tier mit weißer Nase	260	38·8	2 1/2 cm^3	240	39·9	240	39 8	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	230	39·8	230	39·2 Infiltrat	230	— Nekrose	230	38·5	220	—	220	38·8 Nekrose gereinigt	220	—
Kleines Tier mit roter Nase	250	38·8	2 1/2 cm^3	240	40 0	240	39·8	—	230	39·0	250	38·8	250	—	260	—	260	—	260	—	—	—
Kontrolltier, unbezeichnet, ungefärbt	240	38·8	—	—	—	—	—	Toxin 0 1 Antitoxin 0·0006	240	38 7	245	—	240	38·8	250	—	250	—	260	—	—	—

Tabelle XI.
Deuteroalbumosen-Versuch III.

Meerschweinchen	10. Jänner Körpergewicht (Gramm)	11. Jänner Körpergewicht (Gramm)	11. Jänner Injektion von 20%iger Deuteroalbumosenlösung	13. Jänner Körpergewicht in Gramm	13. Jänner 8 Uhr abends Injektion von	14. Jänner	15. Jänner	16. Jänner	18. Jänner	20. Jänner	Anmerkung
						Körpergewicht in Gramm					
Weißes Tier mit rotem Hinterfuß	270	270	1·8 cm^3	250	—	250	250	250	260	270	
Weißes Tier mit rotem Genick	270	270	1·8 cm^3	250	10facher letaler Dosis + 180facher Verdünnung	240 schwach, krank	früh im Käfig †				Sektion: An der Injektionsstelle Infiltrat. Nebennieren im Innern leicht rötlich, nicht typisch.
Weißes Tier mit roter Nase	270	270	1·8 cm^3	250	10facher letaler Dosis + 180facher Verdünnung	240 schwach	früh im Käfig †				(wie oben)
Unbezeichnetes schwarzes Tier	260	260	1·8 cm^3	250	10facher letaler Dosis + 100facher Verdünnung	240	250	250	250	260	
Roter Steiß	260	260	1·8 cm^3	250	10facher letaler Dosis + 50facher Verdünnung	250	250	260	260	—	
—	250	—	keine Injektion	—	10facher letaler Dosis + 180facher Verdünnung	250	—	—	—	—	

Tabelle XII.

Deuteroalbumosen-Versuch IV.

Meerschweinchen		13. Oktober		14. Oktober			15. Oktober	17. Oktober		19. Oktober	22. Oktober	25. Oktober	27. Oktober	29. Oktober	2. November
		Körpergewicht in Gramm	7 Uhr abends Injektion einer 8%igen Deuteroalbumosenlösung	Körpergewicht in Gramm	Temperatur	8 Uhr abends nach der Temperaturmessung Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	Körpergewicht	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht in Gramm					
						Gramm									
—	Linker Hinterfuß rot	250	2 cm^3	230	39·8	—	240	240	39·3	240	250	260			
—	Roter Bauch	230	2 cm^3	220	39·9	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	200	190 Infiltrat	39·5	220	240	260	270		
—	Rote Nase	230	2 cm^3	210	40·1	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	180	180 Infiltrat	39·8	190	220	230	210	210	220
Nr. 263	Kontrolltier	220	—	—	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	220	220	—	230	250	250			
Nr. 250	Kontrolltier	230	—	—	—	Toxin 0·2 Antitoxin 0·0010	220	220	—	230	250	250			
Nr. 182	Kontrolltier	230	—	—	—	Toxin 0·3 Antitoxin 0·0015	220	230	—	250	250	260			

Tabelle XIII.

Deuteroalbumosen-Versuch V.

Meerschweinchen	4. Dezember			5. Dezember		6. Dezember			7. Dezember		8. Dezember		9. Dezember		10. Dezember	
	Körpergewicht	Temperatur	7 Uhr ab. Inj. einer 10%ig. Deuteroalbumosenlösung	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	8 Uhr abends Injektion von Toxin + Antitoxin (200faches Serum)	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur	Körpergewicht	Temperatur
Schwarzes Tier mit weißem Kopf	270	38·7	2 *cm*³	250	39·2	260	39·0	—	270	39·0	260	38·8	270	38·8		
Beide Vorderfüße rot	250	38·8	2 *cm*³	220	39·8	250	39·2	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	220	39·6	220	38·9	230 leichtes Infiltrat	39·0	230	38·9
Roter Rücken	250	38·8	2 *cm*³	230	40·2	240	39·2	Toxin 0·1 Antitoxin 0·001	240	38·7	230	39·1	240	38·8		
Rechter Vorderfuß rot	260	38·8	2 *cm*³	250	39·8	260	39·0	Toxin 0·1 Antitoxin 0·001	260	38·7	240	38·9	260	38·8		
Roter Steiß	260	38·8	2 *cm*³	260	40·1	260	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·01	260	38·8	260	38·9	270	38·8		
Rotes Genick	260	38·7	2 *cm*³	250	39·7	250	39·0	Toxin 0·1 Antitoxin 0·01	250	38·4	250	38·7	250	38·7		
Roter linker Hinterfuß	260	38·8	2 *cm*³	260	39·8	270	38·8	Toxin 0·1 Antitoxin 0·1	270	38·8	260	38·8	270	—		
Kontrolltier, weiß, ganz unbezeichnet	250	38·9	—	—	—	—	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	250	38·8	250	38·8	250	38·8		

Im vierten Versuche erkrankten wieder beide Tiere, und zwar das mit weniger Antitoxin schwerer als das mit höheren Antitoxinmengen.

Aus dem fünften Versuche geht nur hervor, daß bei leichter Schädigung die doppelte Antitoxinmenge genügt, um auch kleine Schädigungen (Infiltrat) zu verhindern.

Aus den Versuchstabellen ergibt sich, daß die Größe des Resultates der toxischen Einwirkungen des neutralen Gemisches parallel geht mit der Menge der Deuteroalbumosenlösung.

Tabelle XIV.

Meerschweinchen	27. Oktober	28. Okt.	29. Oktober	29. Oktober	30. Oktober	1. November	3. November
		1½ Tage hungern		8 Uhr abends Injektion von Toxin + Antitoxin (180faches Serum)			
	Körpergewicht				Körpergewicht		
	Gramm						
Rechter Hinterfuß rot	240	220	200	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	220	220	220
Rotes Genick	240	220	200	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	220	230	220
Normales Hungertier	240	—	200	ohne Toxin	—	240	250
Rote Nase	240	— normale Nahrung	240	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	240	240	250

Tabelle XV.

Meerschweinchen	29. Oktober: Körpergewicht	29. Oktober: Injektion von Toxin + Antitoxin (180faches Serum)	30. Oktober	1. November	3. November
			Körpergewicht		
	Gramm				
Unbezeichnetes Tier, durch 30 Minuten chloroformiert	200	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0006	190	200	205
Chloroform-Kontrolltier, durch 30 Minuten chloroformiert	200	—	210	220	210



Tabelle XVI.

Meer-schweinchen	18. Oktober (Körpergewicht, Gramm)	19. Oktober absol. Hungern (Körpergewicht, Gramm)	20. Oktober: Körpergewicht (Gramm)	20. Oktober: Temperatur	20. Oktober: 7 Uhr abends Injektion von Toxin + Antitoxin (180faches Serum) (Gramm)	21. Okt.: Körpergewicht in Gramm	21. Okt.: Temperatur	22. Okt.: Körpergewicht in Gramm	22. Okt.: Temperatur	23. Okt.: Körpergewicht in Gramm	23. Okt.: Temperatur	25. Oktober (Körpergewicht in Gramm)	28. Oktober (Körpergewicht in Gramm)	30. Oktober (Körpergewicht in Gramm)	2. November (Körpergewicht in Gramm)
Roter Steiß	350	320	290	38·0	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	275	—	265	38·5	250	38·2	250	260	260	270
Rote Nase	330	300	250	38·2	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	235	38·3	240	38·8	235	38·4	260	260	260	260
Weiß mit gelben Backen	290	— normale Nahrung	290	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	295	—	295	38·8	280	38·8	290	295	295	300
Beide Hinterfüße rot	270	—	270	—	Toxin 0·1 Antitoxin 0·0005	275	—	280	38·7	270	—	270	275	275	275

In den drei Versuchen (zwei Hunger- und ein Chloroformversuch) ließen sich keine sicheren Anhaltspunkte in der Richtung gewinnen, daß durch diese Schädigungen eine veränderte Wirkung des neutralen Gemisches bewirkt würde.

Anschließend an diese Tatsache der toxischen Wirksamkeit eines neutralen Gemisches bei Tieren, die mit Deuteroalbumosenlösung geschädigt, möchte ich an die Versuchsergebnisse von *R. Kraus*[1]) erinnern, der bei geringeren Dosen von Deuteroalbumosen, die nur Fieber erzeugen sollen, mit neutralen Gemischen Temperatursteigerung erzielte.

Aus diesen vorstehenden Versuchen kann wohl mit vollem Fug und Recht gefolgert werden, daß durch an sich nicht tödliche Vergiftungen der Versuchstiere mit Jodkali und Deuteroalbumosen Bedingungen gegeben sind, die einem für normale Tiere unwirksamen, also neutralen Gemische von Diphtherietoxin und Antitoxin für diese vergifteten Tiere eine toxische, ja sogar letale Wirksamkeit verleihen. Dafür, daß das Diphtherietoxin hier die schädigende Substanz bildet,

[1]) l. c.

spricht der Autopsiebefund der Tiere. In demselben Sinne spricht auch der Umstand, daß vermehrte, oft schon geringe Mengen von Diphtherieantitoxin imstande sind, auch unter diesen veränderten Bedingungen beim anderweitig vergifteten Tiere sowohl die Symptome der Vergiftung als auch den Tod zu verhindern. Hinzugefügt möge hier noch werden, daß nicht nur mit einem kurze Zeit gestandenen Gemisch von Toxin und Antitoxin sich diese Tatsache ergab, sondern daß auch ein 24 Stunden gemischt gestandenes Antitoxin-Toxingemenge unter den veränderten Bedingungen sich in gleicher Weise toxisch erwies.

Angesichts dieser Tatsache, die uns eine Beeinflussung der Neutralisation einer Toxinmenge mit Antitoxin durch im Körper des Versuchstieres sich abspielende Vorgänge wahrscheinlich macht, erscheint es uns zweckmäßig, von dem Begriffe der Neutralisation eines Toxins durch das entsprechende Antitoxin ausgehend, eine Erklärung für diese Tatsache zu suchen.

Von *Ehrlich* und *Behring* wird angenommen, und es gilt wohl auch bis in die letzte Zeit als herrschende Lehre, daß es sich beim Unwirksamwerden eines Toxins durch Antitoxinzusatz um einen chemischen, unabhängig von vitalen Prozessen vor sich gehenden, in der Eprouvette und im Tierkörper gleichartigen Vorgang, einer Bindung des Toxins durch das Antitoxin, handelt. *Metschnikoff*[1]) hingegen tritt dafür ein, daß bei der Neutralisation im Tierkörper noch ein unbekannter, in Wirksamkeit tretender Faktor eine Rolle spielt. Im Hinweis auf die im Tierkörper mögliche Verhinderung der toxischen Wirkung der Blausäure durch Natriumhyposulfit *(Heymans)*, die außerhalb des Tierkörpers nicht gelingt, erschließt er eine Mitwirkung des Organismus bei der Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin. Dafür zieht er als Beweis die Versuche von *Buchner*[2]) herbei, die beweisen, daß ein für Mäuse neutrales Tetanustoxin-Antitoxingemisch auf Meerschweinchen toxisch einwirken kann. In gleichem Sinne führt *Metschnikoff* als Beweis für seine Behauptungen die Versuche von *Roux* und *Vaillard*[3]) an, welche nachwiesen, daß die gleiche Mischung von Tetanustoxin und Antitoxin, die das normale Meerschweinchen unbeeinflußt läßt, bei solchen Tieren, die gegen Vibrio Massauah immunisiert wurden, typischen Tetanus erzeugt. Diese Versuche sowie andere Versuche derselben Autoren, die beweisen, daß eine große, weitaus überwiegende (1000fache) Menge

[1]) Immunität bei Infektionskrankheiten. XII. Kapitel.

[2]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1893, S. 480.

[3]) *Roux* et *Vaillard*, Annales de l'Institut Pasteur. 1894, tome 8, pag. 724.



von Antitoxin, auch Diphtherieantitoxin, Tiere, die mit Produkten anderer Bakterien behandelt wurden, nicht einmal gegen die einfach letalen Dosen von Toxinen, auch Diphtherietoxin, zu schützen vermag, sollen für die Mitwirkung eines weiteren Faktors bei der Neutralisation von Toxin durch Antitoxin sprechen.

Eine vermittelnde Ansicht äußert *Weigert.*[1]) Derselbe nimmt zwar diesen angeführten Beweisen gegenüber den Einwand *Knorrs*, daß es sich in den Versuchen *Buchners* um einen unausgeglichenen Giftrest gehandelt hatte, an, folgert aber aus den Versuchen *Roux'*, daß es sich bei der Verbindung Toxin-Antitoxin um eine chemisch lockere Bindung handle, wobei neben der Zerstörung der einen Komponente, des Antitoxins z. B. durch Erhitzen, auch die andere Komponente, das Toxin, durch einen mit stärkerer Affinität für das Toxin begabten Stoff im Organismus frei gemacht werden könne. Es geht wohl daraus hervor, daß *Weigert*, wenn er auch die Mitwirkung eines dritten Faktors bei der gewöhnlichen Wirkung nicht annimmt, doch einem solchen dritten Faktor einen Einfluß auf die Wirkung des Toxins und Antitoxins im Körper einräumt, rücksichtlich des Umstandes nämlich, daß dieser Faktor einen Einfluß auf die Verbindung Antitoxin-Toxin nehmen kann, nämlich einen Einfluß gewissermaßen auf die Stabilität der Verbindung ausübt.

Bei der näheren Untersuchung der Beschaffenheit dieser chemisch lockeren Bindung war man glücklicherweise auf Grund des Hinweises *Ehrlichs* nicht bloß auf die komplizierten Tierexperimente angewiesen, sondern durch *Ehrlichs* Einführung des einfachen Reagenzglasversuches in die Erforschung der Immunkörper war dem Studium der Bindung bei verschiedenen Immunkörpern der Weg eröffnet. Von allen diesen Autoren, welche auf diese Weise an den verschiedensten Immunkörpern die quantitativen Bindungsverhältnisse studiert haben, sind namentlich *Danysz*[2]), *Bordet*[3]) und in letzter Zeit *Arrhenius* und *Madseu*[4]) zu neuen Schlüssen über die Art der Bindung zwischen Toxin und Antitoxin gekommen. Während *Danysz* und *Bordet* behaupten, daß diese Bindungen untereinander in wechselnden Verhältnissen stattfinden können, wobei die Eigenschaft der Verbindung durch das Mengenverhältnis ihrer Komponenten bestimmt wird, aber *Bordet* ausdrücklich betont, daß in solchen neutralen Gemischen kein ganz freies Toxin

[1]) *Lubarsch* und *Ostertag*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1898, Bd. IV, S. 121.

[2]) *Danysz*, Annales de l'Institut Pasteur. 1902, tome XVI.

[3]) *Bordet*, Ibidem. 1903.

[4]) Zeitschrift für physikalische Chemie. 1903.



neben gebundenem sich findet, betonen *Arrhenius* und *Madseu* das Auftreten von Gleichgewichtszuständen bei Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin. Anders ist demzufolge nach *Arrhenius* und *Madseu* in jedem Toxin-Antitoxingemisch neben der neutralen Verbindung noch freies Toxin und Antitoxin vorhanden.

Wenn wir nun auf Grund dieser Ansichten über den Neutralisationsvorgang an eine Erklärung der Tatsache, daß ein neutrales Gemisch ein geschädigtes Tier anders beeinflußt als ein gesundes, herangehen, erscheint uns wichtig, auf einen in letzter Zeit insbesondere von *Eisenberg*[1]) hervorgehobenen Umstand hinzuweisen, nämlich den Einfluß des Tierkörpers bei der Bestimmung des Neutralisationspunktes. Indem *Eisenberg* betont, daß dem Tierversuche zum Nachweise der Neutralisation die Hauptbedingung, die wir für ein chemisches Reagenz postulieren — die absolute Gleichmäßigkeit und Konstanz der Reaktionsweise — fehlt, weist er sowohl auf die individuellen Unterschiede der Reaktion als auch auf die Änderung der Resultate, wie sie durch physiologische und pathologische Prozesse im Organismus entstehen, hin. Erst von einer gewissen Menge an wirkt ein Toxin überhaupt auf den Organismus ein, es können also neben den Schwankungen der natürlichen Widerstandskraft des Organismus auch der Gehalt des Blutes an präformierten Antitoxinen, zelluläre Über- und Unterempfindlichkeit, wie *Eisenberg* betont, die Menge bestimmen, welche eben noch wahrnehmbare Störungen, Giftwirkungen am Tiere, bewirkt. Für diese Behauptungen zieht er den Umstand, daß ein und dasselbe Gemisch toxische und antitoxische Fähigkeit zeigen kann, als Beweis heran. Unsere nachgewiesene verschiedene Wirkung eines für normale Tiere neutralen Gemisches kranken Tieren gegenüber könnte nun einerseits in einer Sprengung der lockeren Toxin-Antitoxinverbindung gelegen sein, anderseits wäre die veränderte, nämlich verstärkte Wirksamkeit eines gewissen, nicht neutralisierten und auch nicht neutralisierbaren geringen Giftüberschusses beim kranken Tiere zur Erklärung heranzuziehen.

Für die erste Erklärung würden die Folgerungen *Kretz'*[2]) sprechen, der, von der Tatsache ausgehend, daß ein unter dem Einflusse der Giftwirkung stehendes Pferd durch ein äquilibriertes oder überkompensiertes Gemisch von Diphtherietoxin und Antitoxin im Sinne einer Antitoxinproduktion beeinflußt wird, zur Annahme gelangt, daß eine größere Affinität der Gewebe in diesem Falle die Wirkung des Gemenges beeinflußt. *Kretz* nimmt daher an, daß eine erhöhte Gift-

[1]) *Eisenberg*, Zentralblatt für Bakteriologie. Juli 1903.

[2]) *Kretz*, Zeitschrift für Heilkunde. 1902.



avidität der empfindlichen Organe infolge vermehrten Rezeptorengehaltes besteht und daß diese Gewebe dadurch instand gesetzt werden, die neutrale Verbindung zu sprengen und das freigewordene Toxin an sich zu reißen.

Eine Entscheidung, welche von den beiden Folgerungen die richtige sein dürfte, erscheint mir, insolange ein komplizierter Vorgang, wie eine Schädigung des Versuchstieres durch Toxin, mit seinen vielen unklaren Punkten im Verlaufe des Prozesses mitwirkt, nicht sicher möglich. Hier können nur Versuche im Reagenzglase bei anderen Immunkörpern, wobei die Wirkung und der Verlauf des ganzen Prozesses genauer beobachtet werden kann, eine Entscheidung bringen. In dem Hinweise, daß es sich bei der Bindung Toxin-Antitoxin um einen chemischen Prozeß im Sinne einer Gleichgewichtsreaktion handelt, liegt auch ein Hinweis darauf, daß unter veränderten Umständen eine andere Gleichgewichtslage entstehen könnte. Veränderte Umstände, die in solchem Sinne wirken können, sind im Organismus, insbesondere dem geschädigten, sicher vorhanden. Die Möglichkeit weiters, daß solche veränderte äußere Bedingungen des Organismus, vorherige Schädigung des erkrankten Organismus, bei der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin eine Rolle spielen, erscheint nicht ausgeschlossen, ja insbesondere in Rücksicht auf die schlechtere Wirksamkeit des Diphtherieantitoxins bei anderweitig kranken Kindern, die später an Diphtherie erkranken, vielleicht wahrscheinlich.

(Aus der Prosektur der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien [Vorstand: Prof. R. Paltauf].)

Zur Kenntnis des Myeloms.

Von

Dozent Dr. Carl Sternberg,
Prosekturadjunkt.

Der Name Myelom wurde von *Rustitzky* für eine Erkrankung gewählt, bei welcher es sich um strenge auf das Knochensystem beschränkte Tumoren handelt, und bei welchen die histologische Untersuchung nichts, »was nicht auch im Knochenmark vorkommt, keine Heteroplasie, nur eine Hyperplasie« nachweist. Nach *Rustitzky* wäre demnach das Myelom charakterisiert durch multipel auftretende Geschwülste des Knochensystems, die lediglich auf dieses beschränkt bleiben, sich bei histologischer Untersuchung als Hyperplasien des Knochenmarkes erweisen und keine Metastasen in den inneren Organen setzen.

In der Folge wurde nun eine größere Zahl von Fällen als Myelom beschrieben, von welchen aber nur ein Teil der gegebenen Definition entspricht, während ein anderer Teil echte Geschwulstbildungen (Sarkome, Endotheliome) darstellt. Es machte daher bereits *Paltauf* darauf aufmerksam, »daß es zweifellos multiple primäre myelogene Knochensarkome gibt, bei denen häufig die äußere Konfiguration der Knochen gar nicht verändert erscheint« und »daß das scheinbar charakteristische Krankheitsbild (sc. das Myelom) auch anderen multiplen Marktumoren, die zur Rarefizierung der Knochensubstanz führen, zukommt, namentlich was die Verkrümmungen der Wirbelsäule und Verkürzung des Rumpfes anbelangt«. Diese echten Geschwulstbildungen des Knochensystems, wie eine solche von uns an anderer Stelle mitgeteilt wurde, dürfen jedenfalls nicht als Myelom im Sinne *Rustitzkys* bezeichnet werden; es herrscht aber auch bezüglich jener Fälle, die auf Grund ihres anatomischen und histologischen Befundes demselben zugerechnet werden müssen, noch mancherlei Unklarheit bezüglich ihrer Auffassung und ihrer Stellung im System.



Unterliegt es einerseits keinem Zweifel, daß für die Frage des Myeloms der histologische Befund von ausschlaggebender Bedeutung ist, so scheint uns anderseits derselbe, wie in den beiden mitzuteilenden Fällen, auch für die Frage wesentlich zu sein, welche Art der im normalen Knochenmark vorkommenden Zellen bei der Geschwulstbildung beteiligt ist. Eigentümlicherweise liegen bis jetzt in der Literatur fast keine diesbezüglichen Angaben vor.

Fall I. F. E., 66 Jahre, Schneidergehilfe, aufgenommen am 11. August 1902 auf die III. medizinische Abteilung des Rudolfspitales, gestorben am 2. November 1902.

Patient ist seit neun Monaten krank und klagt über Stechen unter beiden Rippenbögen. Die Schmerzen lassen nur bei völliger Ruhelage nach, er ist daher seit acht Monaten bettlägerig. Die Schmerzen strahlen auch in das Kreuz aus; seit einiger Zeit bestehen Urinbeschwerden. Patient soll in der letzten Zeit stark abgemagert sein. Im Urin Eiweiß.

Das Blut wurde intra vitam nicht untersucht, am Leichenblut erwies sich das Verhältnis zwischen Erythrocyten und Leukocyten (bei Auszählung an gefärbten Trockenpräparaten) normal, die roten Blutkörperchen zeigten keine wesentlichen Form- oder Größendifferenzen, kernhaltige rote (Normoblasten) waren in geringer Zahl vorhanden, unter den Leukocyten fanden sich auch echte Myelocyten (neutrophile, einkernige); eine Auszählung der verschiedenen Formen der Leukocyten konnte wegen der allzu ungleichmäßigen Verteilung derselben im Trockenpräparate (Leichenblut!) nicht vorgenommen werden.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, allgemeine Decke sehr blaß. Die Länge des Oberkörpers beträgt vom Scheitel bis zur Symphyse 61 *cm*, die Distanz von der Symphyse bis zur Fußsohle 66 *cm*. Der Thorax ist auffallend platt und breit, beim Betasten erscheinen sämtliche Rippen beiderseits ein- oder mehrfach abnorm beweglich. In der linken Brustseite, etwa der vierten Rippe entsprechend, ist etwas außerhalb der Mammillarlinie eine hühnereigroße, fast fluktuierend weiche Geschwulst zu tasten.

Unterhautzellgewebe wenig fetthältig, Muskulatur dünn, blaß, die sichtbar gemachten Rippen durch mehrfache Knickungen uneben, die Zwischenstücke ziemlich platt, nirgends eine Blutung beziehungsweise eine Kontinuitätstrennung des Periostes bemerkbar.

Im linken Pleuraraum etwa 100—150 cm^3 einer stark trüben Flüssigkeit, die Pleura der linken Lunge getrübt, mit zarten Fibrinauflagerungen auf den hinteren, kollabierten, dunkelgrau gefärbten Anteilen des Unterlappens, die Pleura costalis und mediastinalis durch Injektion gerötet. Der außen tastbare Tumor wölbt sich auch nach innen vor und geht von der vierten Rippe aus. Das Lungengewebe wenig lufthaltig, nur an den vorderen Rändern etwas gedunsen. Im rechten Pleuraraum, soweit derselbe bei flächenhafter Anwachsung der hinteren Lungenpartien erhalten ist, leicht getrübtes, Flocken enthaltendes Serum, das Lungengewebe im vorderen Anteil des Oberlappens lufthältig, im Mittellappen, in der Spitze des Unter- und der Basis des Oberlappens graurot, hepatisiert, luftleer, in ziemlich weiter Umgebung sehr stark ödematös.



Im Herzbeutel klares Serum, das Herz an der Spitze angewachsen, mäßig von Fett umwachsen, der linke Ventrikel starr, seine Wandung ziemlich dick, der rechte Ventrikel schlaff, seine Wand auch etwas stärker. Das Herzfleisch blaßrot, die Klappen schlußfähig, die Intima der Aorta glatt.

Die Leber mit mehreren Respirationsfurchen versehen, kleiner, am Durchschnitt fein azinös, blaßbraunrot.

Die Milz von mittlerer Größe, teigiger Konsistenz, auf der Schnittfläche braunrot, Follikel nicht sichtbar.

Die Nebennieren klein, brüchig.

Die Nieren etwas kleiner, mit stellenweise fester haftender Kapsel, blaßrot; in der Harnblase heller, etwas sedimentierender Harn.

Die Prostata nicht vergrößert, zeigt ein weißes, ziemlich derbes Gewebe.

Magen etwas ausgedehnt, enthält nebst Gasen eine gallig gefärbte, schleimige Flüssigkeit, Magenschleimhaut blaß; Darmkanal ohne besonderen Befund.

Die Schilddrüse klein, grobgekörnt, im vorderen Mediastinum der Rest eines thymischen Fettkörpers. Die Rachenschleimhaut blaßrot, glatt.

Das Sternum am Durchschnitt durchsetzt von zahlreichen, teilweise konfluierenden, grauen und graurötlichen Geschwulstknoten, zwischen dem Ansatz der dritten und vierten Rippe abnorm beweglich, die Geschwulstmassen hier dunkelrot, von der Knochensubstanz fast nur die dünne Kortikalis erhalten.

Der Tumor an der vierten linken Rippe erweist sich am Durchschnitt als aus einem grauen, im zentralen Anteil dicht von Hämorrhagien durchsetzten und dadurch schwarzrot gefärbten, ganz gleichmäßigen, etwas durchscheinenden Geschwulstgewebe bestehend, welches nach beiden Seiten hin die Markräume der Rippe erfüllt. Am Durchschnitte mißt die Geschwulst 9 *cm* im Längs- und 5 *cm* im Dickendurchmesser, erscheint spindelig und ist von der Periostfaszie scharf abgegrenzt.

Die Rippenknochen, soweit sie eröffnet wurden, leicht schneidbar, stellenweise gleichmäßig, hie und da noch in konfluierenden Knoten von derselben grauen bis graurötlichen Geschwulstmasse durchsetzt, so daß nur eine dünne, leicht eindrückbare Kortikalschichte erhalten ist: an keiner Rippe eine äußere Geschwulstbildung bemerkbar, auch nicht an der Wirbelsäule, welche leicht nach links verkrümmt ist, doch sind die Wirbel leicht mit dem Messer perforierbar. An einem sagittalen Durchschnitte erscheinen sämtliche Wirbelkörper fast ganz gleichmäßig von einem grauroten, stellenweise auch hyperämischen und dann normalem Knochenmark sehr ähnlichen Geschwulstgewebe erfüllt. Hierdurch sind namentlich die oberen Brustwirbel am Übergang zur Halswirbelsäule stark verschmächtigt, so daß Höhen von



nur 5—8 oder 9 *mm* resultieren, die längeren Wirbel höchstens $1^1/_2$ *cm* hoch sind; nur stellenweise sind noch Knochenbälkchen erhalten. Im rechten Femur das Mark des oberen Drittels graurot, in demselben mehrere erbsen- bis kleinbohnengroße, graue und graurote Geschwulstknoten, die unteren zwei Drittel enthalten Fettmark.

Histologischer Befund.

Der Tumor der vierten Rippe zeigt bei mikroskopischer Untersuchung allenthalben das gleiche Verhalten. In eine weitmaschige, im allgemeinen ziemlich derbe Grundsubstanz sind Zellnester eingelagert, die fast ausschließlich aus Zellen von der Größe der großen, einkernigen Leukocyten bestehen. Dieselben haben einen relativ großen, blaß tingierten, runden oder ovalen Kern mit zahlreichen Kernkörperchen, die oft eine ähnliche Anordnung zeigen wie in den Kernen der Plasmazellen, und ein relativ breites, den Kern allseits umgebendes Protoplasma, in dem sich bei Granulafärbung mit *Ehrlich*scher Triazidlösung fast in allen Zellen deutlich eine neutrophile Granulierung nachweisen läßt. Diese Zellen sind mithin als Myelocyten anzusprechen; ungranulierte Zellen derselben Größe und sonstigen Beschaffenheit sind nur in äußerst geringer Zahl nach längerem Suchen zu finden. Neben diesen Myelocyten finden sich in verschwindender Anzahl Lymphocyten, ganz vereinzelt ab und zu polynukleäre Leukocyten. Zwischen diesen Zellen, die ziemlich dicht beisammenliegen, ist meist keine Grundsubstanz zu sehen, nur in einzelnen Zellnestern gehen zarte Ausläufer der sie umgebenden Septa zwischen die Zellen hinein. Die Geschwulst ist sehr gefäßreich, indem allenthalben innerhalb der Septa feinste Kapillaren und auch größere Gefäße verlaufen. Stellenweise ist die Geschwulst durch Blutungen in größerem Umfange zerstört. Von dem Tumor aus erstrecken sich Züge von Myelocyten in das angrenzende Knochenmark.

An den übrigen Knochen ergibt sich ein vollkommen gleicher Befund. Die Knochenbälkchen der Spongiosa sind größtenteils geschwunden, die Spongiosa ersetzt durch ein sehr zell- und gefäßreiches Gewebe, das überall die gleiche Zusammensetzung und den gleichen Aufbau zeigt wie die Geschwulst der Rippe, also im wesentlichen aus Myelocyten besteht. Nur finden sich in den meisten Knochen, in einzelnen mehr, in anderen minder zahlreich, innerhalb dieses Gewebes Lücken, die dem ursprünglichen Fettmark entsprechen; stellenweise ist dieses Gewebe in kleineren, undeutlich begrenzten Herden nekrotisch und läßt keine Kernfärbung und nur andeutungsweise seinen Aufbau erkennen. Die Kortikalis ist fast überall ver-



schmälert, ihre inneren Lagen rarefiziert, aber nirgends durchwuchert, indem das beschriebene Gewebe streng auf das Knochenmark beschränkt bleibt. Wo die Zunahme der Myelocyten nicht so beträchtlich ist, also in der Umgebung der Neubildungen, enthält das Knochenmark auch Lymphocyten, neutrophile und eosinophile polynukleäre Leukocyten, kernhaltige rote Blutkörperchen.

Die Milz zeigt eine deutlich erhaltene Struktur; sowohl in den Follikeln als in der Pulpa finden sich neben Lymphocyten auch größere einkernige Zellen, die aber nur zum kleineren Teil neutrophil granuliert sind; daneben ein- und mehrkernige eosinophile Zellen. Die Milz ist sehr pigmentreich, indem sie eine große Menge eines grobkörnigen, goldgelben Pigmentes enthält.

In dem mitgeteilten Falle fanden sich im gesamten Knochensystem multiple, vom Mark ausgehende und auf die Knochen beschränkt bleibende, teils scharf umschriebene. graue oder graurötliche Geschwulstknoten, teils mehr diffuse, durch Konfluenz einzelner Knoten entstandene Herde, der Befund entspricht mithin dem Myelom. Dabei waren die Veränderungen, wie im Gegensatz zu einzelnen Autoren bemerkt sei, auch in den langen Röhrenknochen nachweisbar. Nur an einer Rippe war äußerlich ein Tumor zu sehen, der aber auch noch vom Periost überkleidet war, an den übrigen Knochen war äußerlich keine Veränderung wahrnehmbar.

Bei histologischer Untersuchung bestanden die Geschwülste des Knochenmarkes vorwiegend aus Myelocyten, es handelt sich mithin um eine Hyperplasie der charakteristischen Elemente des Knochenmarkes. Der Fall ist somit im Sinne der eingangs gegebenen Definition als echtes Myelom zu bezeichnen; er entspricht demselben auch nach seinem anatomischen Befunde, da Veränderungen der inneren Organe fehlten. Der Umstand, daß sich an einer Rippe eine größere Geschwulst entwickelt hatte, spricht nicht dagegen, da bei der Mehrzahl der bisher beobachteten Fälle von Myelom an dem einen oder anderen Knochen sich größere Tumoren fanden.

Inwieweit dieser Fall mit den in der Literatur vorliegenden Beobachtungen zu identifizieren ist, läßt sich nicht entscheiden, da dieselben im allgemeinen nicht mit den neueren Methoden zur Differenzierung der verschiedenen Leukocytenarten untersucht wurden. So erklärt sich auch, daß *Pappenheim* in seiner eben erschienenen Arbeit behauptet: »Als wirkliche hyperplastische (diffuse) Myelomatosis, d. h. Hyperplasie des Myeloidgewebes ist einzig und allein die Knochenmarksveränderung bei myeloider, gemischtzelliger Leukämie anzusehen.« Er geht — wie die mitgeteilte Beobachtung zeigt, mit Unrecht —

noch einen Schritt weiter, indem er erklärt: »Eine myeloide Pseudoleukämie (myeloide zirkumskripte oder diffuse [Knochenmarks-]Hyperplasie der [1]) Heteroplasie ohne spezifischen Blutbefund) existiert aber weder in der Theorie noch in der Wirklichkeit.« In dem vorliegenden Falle findet sich eben eine »wirkliche myeloide zirkumskripte und diffuse Knochenmarkshyperplasie« ohne spezifischen Blutbefund, da man bei der geringen Zahl von Myelocyten, die in den Blutpräparaten nachweisbar waren, wohl kaum von einem leukämischen Blutbild sprechen kann.

Von den bisher bekannten Fällen von Myelom können wir nur die Beobachtungen von *Mac Callum* und die soeben erschienene Publikation von *Parkes Weber* heranziehen.

Mac Callum hat bei genauer histologischer Untersuchung seines Falles gefunden, daß die Zellen der Neubildungen morphologisch wohl vielfache Ähnlichkeit mit Myelocyten haben, sich von diesen jedoch durch den Mangel der charakteristischen neutrophilen Granulationen unterscheiden. Er glaubt daher, daß diese Zellen zu den Myelocyten in naher Beziehung stehen und Abkömmlinge eines ungranulierten Vorstadiums derselben seien.

In dem Falle von *Parkes Weber* liegt ein genauer histologischer Befund von Prof. *Muir* in Glasgow vor. Derselbe fand, daß die Zellen der Geschwulstbildungen mannigfache Ähnlichkeit mit neutrophilen Myelocyten hatten, sich von diesen jedoch durch die relativ geringere Größe des Kernes und das reichlichere Protoplasma unterschieden. Letzteres ist granuliert, doch variieren die Granula sehr in ihrer Größe, wobei die kleinsten derselben deutlich größer sind als neutrophile Granula. Bei *Ehrlich*scher Triazidfärbung sind diese Granula gefärbt, zeigen aber nicht ganz den gleichen Farbenton wie die neutrophilen, sondern eine schmutzigbraune Farbe. Bei Färbung mit *Manns* Eosin-Methylenblaumischung sind sie leuchtend rot mit leicht violettem Timbre gefärbt, während die neutrophilen Zellen ungefärbt bleiben. *Muir* kommt daher zu dem Schlusse, daß die untersuchten Tumoren von einer besonderen und charakteristischen Zellart gebildet werden, die wahrscheinlich von den neutrophilen Myelocyten oder deren Vorstadien abstammen und in ihrem Protoplasma in Form von Granula eine Substanz bilden, welche in enger Beziehung steht, allerdings nicht ganz identisch ist mit der Substanz der neutrophilen Granula.

Dieser Fall *Webers* sowie der im wesentlichen ihm gleiche Fall unserer Beobachtung bilden mithin zweifellos den reinsten Typus des

[1]) Soll wohl »oder« heißen.

echten Myeloms: Makroskopisch multiple, vom Knochenmark ausgehende und auf das Knochensystem beschränkte, umschriebene Geschwulstbildungen ohne Veränderungen der übrigen Organe, histologisch echte Hyperplasie der spezifischen Knochenmarkselemente (Myelocyten).

Wenngleich sich, wie bereits erwähnt, bezüglich der übrigen in der Literatur vorliegenden Fälle nicht mit Sicherheit sagen läßt, welche derselben mit dem unserigen zu identifizieren sind, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, daß es unter denselben Fälle gibt, bei welchen die Geschwulstbildungen nicht aus Myelocyten bestanden haben, für welche aber die Bezeichnung Myelom trotzdem vollkommen gerechtfertigt erscheint. Es sind dies Fälle, die sich makroskopisch den eben besprochenen vollkommen gleich verhielten und bei welchen die Geschwulstbildungen sich histologisch von echten Tumoren durchgreifend unterschieden, vielmehr hyperplastischen Lymphomen gleichzustellen waren und, wie sich aus der histologischen Beschreibung ergibt, von kleinen Rundzellen vom Charakter typischer Lymphocyten gebildet wurden (z. B. *Zahn*, einzelne Fälle *Wielands* etc.). Diese Fälle gehören gleichfalls der Gruppe des Myeloms an, sie stellen ebenfalls eine Hyperplasie des Knochenmarkes dar, von dem wir nach zahlreichen Erfahrungen wissen, daß es auch eine Bildungsstätte echter Lymphocyten ist. Wir hätten demnach auf Grund der histologischen Befunde zwei Formen des Myeloms zu unterscheiden, eine myeloide und eine lymphoide Form.

Im folgenden soll nun ein Fall mitgeteilt werden, der in seinem anatomischen und histologischen Befunde wesentliche Unterschiede gegenüber den bisher besprochenen Fällen darbietet.

Fall II. F. R., 65 Jahre, Taglöhnerin, aufgenommen am 28. März 1903 auf die II. medizinische Abteilung des Rudolfspitales, gestorben am 18. April 1903.

Patientin gab bei ihrer Aufnahme an, seit einigen Tagen Brustschmerzen und Seitenstechen zu haben; vorher will sie stets gesund gewesen sein. Im Urin war kein Eiweiß nachweisbar.

Das Blut wurde intra vitam nicht untersucht; im Leichenblut wurde an gefärbten Trockenpräparaten ein Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen von ungefähr 1 : 100 gezählt. Doch ist diese Zahl bei der sehr ungleichmäßigen Verteilung der Blutkörperchen nicht besonders verläßlich. Unter den Leukocyten fanden sich 24·4% große, einkernige Leukocyten, 9·7% (kleine) Lymphocyten, 44% polynukleäre Leukocyten und 21·9% Myelocyten.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, grazil gebaut, allgemeine Decke blaß. Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur welk. Lagerung der Baucheingeweide normal.



Beide Lungen frei, nur an der Spitze, und zwar namentlich rechts, angewachsen. In den linken Pleuraraum wölbt sich von unten her, das Zwerchfell vorstülpend, die beträchtlich vergrößerte Milz halbkugelig vor. Der linke Unterlappen, dadurch komprimiert, luftärmer, der Oberlappen lufthältig, in der Spitze eine strahlige, schwarz pigmentierte Narbe. Die Pleura des rechten Oberlappens über seiner Spitze in eine fast $^1/_2$ *cm* breite Schwarte umgewandelt, im rückwärtigen Anteil des Oberlappens eine umfangreiche, fibröse, schwarz pigmentierte Schwiele, die kalkig-mörtelige Einschlüsse enthält. Der rückwärtige Anteil des Unterlappens graurot, luftleer, pneumonisch infiltriert, in den vorderen Anteilen lufthältig.

Das Herz im linken Ventrikel etwas erweitert, die Klappen ohne Veränderung, die Aorta in ihrem Anfangsstück erweitert, in ein starres, nur schwer durchschneidbares Rohr umgewandelt. Die Koronarostien durch atheromatöse Einlagerungen beträchtlich verengt.

Die Milz beträchtlich vergrößert, zerfließend weich, so daß sie bei der Herausnahme überall einreißt und umfangreiche Stücke in der Bauchhöhle zurückbleiben. Die herausgenommene Milz hat, soweit noch bestimmbar, eine Länge von 19 *cm* und eine Breite von 13 *cm*. Ihre Kapsel ist, soweit sie erhalten ist, im allgemeinen glatt, stellenweise verdickt; die Pulpa sehr weich, dunkelrot, schließt vereinzelte, bis hirsekorngroße, grauweiße Knoten ein, an ihrer vorderen Fläche finden sich einige kleine anämische Infarkte.

Die Leber mit ihrem unteren Rande bis zur Nabelhöhe reichend, $25 \times 24 \times 7$ *cm*, zeigt etwa in der Mitte ihrer vorderen Fläche eine tief eingezogene Schnürfurche; die Kapsel über der unteren Hälfte beider Lappen stellenweise milchig getrübt und sehnig verdickt, sonst glatt und zart. Die Leberoberfläche gelbbraun, weißgefleckt, am Durchschnitt ist die Leber allenthalben ganz gleichmäßig durchsetzt von weißen Flecken und Streifen, die bis 1 *mm* breit sind, den interazinösen Septen entsprechen und überall den Verzweigungen der Gefäße folgen. Gegen die Peripherie des rechten Lappens zu finden sich stellenweise kleinste weiße Knötchen.

Beide Nieren von gewöhnlicher Größe mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, an welcher jedoch stellenweise unscharf begrenzte, bis hellerstückgroße, weißgelbe, ziemlich derbe Herde flach prominieren; sonst die Farbe der Nieren gelbrötlich. Am Durchschnitt die Rinde etwas verschmälert, ihre Zeichnung im allgemeinen deutlich, graurot. In der Rinde und den Columnae Bertini finden sich zahlreiche, gelbweiße Herde von Linsen- bis Hellerstückgröße, die sich unscharf gegen die Umgebung absetzen und innerhalb derer noch Nierengewebe erkennbar ist.

Harnblase und Genitale ohne Befund, die Ovarien klein, atrophisch, stark gekerbt.

Magen- und Darmkanal ohne Befund, die Follikel und *Payer*schen Plaques nicht vergrößert.

Die Lymphdrüsen längs des Pankreas und der kleinen Kurvatur des Magens vergrößert, bis haselnußgroß, voneinander gut abgrenzbar, am Durchschnitt grauweiß bis graurötlich, markigweich, ja einzelne Lymphdrüsen so weich, daß auf Druck oder beim Einschneiden



reichlich milchige Flüssigkeit vorquillt. Die übrigen retroperitonealen Lymphdrüsen sowie die mesenterialen Lymphdrüsen nicht vergrößert.

Die Follikel am Zungengrund und die Tonsillen nicht vergrößert, Rachen, Trachea, Schilddrüse, Larynx, Ösophagus ohne Befund. Die Lymphdrüsen des hinteren Mediastinums nicht wesentlich vergrößert, nur einzelne, nahe der Kardia gelegene etwas größer, schwarz pigmentiert.

Das Sternum weist äußerlich keine Veränderung oder Deformität auf, am Durchschnitt vollständig durchsetzt von einem teils grauroten, teils grauweißen oder weißgelben, trockenen, wie verkästen Gewebe, innerhalb dessen die Knochenbälkchen der Spongiosa großenteils erhalten sind. Die Kortikalis ist sehr dünn, aber nirgends durchbrochen.

Die Rippen, soweit dieselben eröffnet wurden, zeigen am Durchschnitt denselben Befund. Äußerlich an denselben im allgemeinen keine Veränderung nachweisbar, nur an einzelnen Rippen ist eine ganz geringe, spindelige Auftreibung zu erkennen. Am Durchschnitt ist die Spongiosa gleichmäßig durchsetzt von demselben graugelben, wie verkäst aussehenden Gewebe, die Kortikalis nicht verändert, nur stellenweise schimmern durch dieselbe nach Abschabung des Periostes kleine, gelbe Flecke durch; dieselbe ist nirgends abnorm brüchig oder eindrückbar.

Auch die langen Röhrenknochen äußerlich ohne jede Veränderung, keinerlei Auftreibung oder Verdickung an denselben nachweisbar. Am Durchschnitt erweist sich das Mark des rechten Femurs allenthalben durch ein graurötliches oder grauweißes, in umfangreichen Herden gelbweißes, wie verkästes, in den distalen Anteilen der Diaphyse mehr graurotes Gewebe ersetzt. Im Schenkelhals und -Kopf zahlreiche graurote oder graugelbe Herde, die Kortikalis auch hier ohne jede Veränderung.

Die Wirbelsäule zeigt bei äußerlicher Besichtigung keine Veränderung. Nach Durchsägung finden sich in sämtlichen Wirbelkörpern mehr weniger zahlreiche, grauweiße oder graugelbe Herde, die im allgemeinen unscharf begrenzt sind und die Kortikalis überall frei lassen.

Das Schädeldach, 16·5 × 14·2 *cm*, fast durchwegs kompakt, bis 1 *cm* dick, läßt an seiner Innenfläche sehr zahlreiche, kleinere und größere, gelbweiße, fast durchwegs nicht prominierende Herde durchschimmern. Das Gehirn ohne Befund.

Histologischer Befund.

Milzsaft: Überwiegend große, einkernige, ungranulierte Zellen, neben diesen auch neutrophil granulierte, sonst morphologisch sehr ähnliche



Zellen (Myelocyten), wenig Lymphocyten, spärlich eosinophile Zellen und kernhaltige rote Blutkörperchen.

Knochenmarksaft: Fast ausschließlich große, einkernige, ungranulierte Zellen, vollkommen gleich denen der Milz, daneben wenige neutrophile einkernige Zellen (Myelocyten).

Leber: In den Kapillaren ziemlich viel Leukocyten, und zwar ziemlich reichlich große, einkernige Leukocyten und typische Myelocyten, daneben spärlich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten. In der Umgebung der großen Gefäße finden sich in den interazinösen Septen kleinere und größere, undeutlich begrenzte, streifen- und knötchenförmige Herde, die fast ausschließlich aus großen, einkernigen Lymphocyten und Myelocyten bestehen und nur spärlich auch Leukocyten erkennen lassen.

Milz: Sehr blut- und zellreich, enthält auch ziemlich viel goldgelbes Pigment. Die Pulpa wird fast nur von großen, einkernigen Leukocyten und reichlichen Myelocyten gebildet; Lymphocyten finden sich in bedeutend geringerer Zahl, vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen.

Lymphdrüsen: Struktur undeutlich, Follikel und Markstränge kaum abgrenzbar, bestehen ausschließlich aus denselben großen Zellen wie die Milzpulpa.

Knochen: An allen untersuchten Knochen ist das Mark enorm zellreich, die Bälkchen der Spongiosa großenteils geschwunden, an einzelnen Knochen auch die Kortikalis verdünnt und nur auf einige Lamellen reduziert, aber im allgemeinen nirgends durchwuchert; stellenweise finden sich allerdings im Periost einzelner Knochen streifenförmige Infiltrate, die von denselben Zellen gebildet werden, die das Markgewebe zusammensetzen. Dieses besteht vorwiegend aus großen, einkernigen Zellen, die jenen des Blutes vollkommen gleichen, in weitaus geringerer Zahl aus Lymphocyten, spärlichen Myelocyten, die im allgemeinen etwas größer als die großen, einkernigen Leukocyten sind, und spärlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen. Dieses Gewebe, das infolge seines Reichtums an großzelligen Elementen ganz den Eindruck eines Geschwulstgewebes macht, schließt allenthalben Inseln von Fettmark ein und ist oft in unregelmäßigen Herden nekrotisch, läßt an solchen Stellen keine Kernfärbung oder Struktur erkennen.

Die anatomische Untersuchung ergab in dem vorliegenden Falle die gleichen Veränderungen wie in unserer ersten Beobachtung: multiple, teils scharf umschriebene, teils mehr diffuse, durch Konfluenz einzelner Knoten entstandene Geschwulstbildungen im Knochensystem, die streng auf dieses beschränkt blieben, so daß bei äußerer Besichtigung keine Deformität am Skelette nachweisbar war. Daneben bestanden aber geringe Lymphdrüsenschwellungen, ein beträchtlicher Milztumor, dessen akute Beschaffenheit wohl mit der Pneumonie in



Beziehung zu bringen ist, ausgebreitete lymphatische Einlagerungen in der Leber sowie einzelne Herde in den Nieren. Bei histologischer Untersuchung bestanden die Geschwülste in den Knochen vorwiegend aus Zellen, die vollkommen den größeren, einkernigen, nicht granulierten Leukocyten des Blutes (große Lymphocyten *Ehrlichs*) entsprechen.

Dieser Fall steht sowohl seinem anatomischen Befunde nach (Ausbreitung über größere Abschnitte des lymphatischen Apparates) als nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung gewissen Erkrankungen sehr nahe, die wir an anderer Stelle als atypische Wucherung des lymphatischen Apparates bezeichnet haben und die bisher der lymphatischen Leukämie zugezählt wurden. Auch der Blutbefund, der allerdings nur an der Leiche erhoben werden konnte, würde in diesem Sinne sprechen. Allerdings stimmen die Veränderungen des Knochenmarkes, die Bildung multipler, über das ganze Knochensystem verbreiteter Geschwülste, nicht recht zu den Veränderungen des Knochenmarkes, die bei den einschlägigen Fällen atypischer Wucherungen des lymphatischen Apparates (lymphatische Leukämie der Autoren) erhoben wurden, da bei diesen das Knochenmark diffus erkrankt ist. Anderseits finden sich in den reinen Fällen von Myelom keine oder wenigstens nicht makroskopisch nachweisbare Veränderungen an der Milz, der Leber und den Lymphdrüsen, auch ist bei denselben der Blutbefund, soweit diesbezügliche Angaben vorliegen, normal.

Die Beurteilung dieses Falles, dem wohl einzelne Beobachtungen der Literatur, so z. B. nach dem histologischen Aufbau der Knochenmarksgeschwülste der früher erwähnte Fall *Mac Callums*, anzureihen sind, ist jedenfalls sehr schwierig und hängt von der Deutung der beschriebenen großen, einkernigen Zellen, die die Geschwülste zusammensetzen, ab.

Nach der Auffassung mehrerer Autoren bilden diese Zellen einen gewöhnlichen Bestandteil des roten Knochenmarkes, und es wären demnach von diesem Standpunkte aus die betreffenden Fälle gleichfalls als Hyperplasien anzusehen. Erblickt man aber im Sinne anderer Untersucher in diesen Zellen Vorstadien, »Stammzellen« der granulierten Elemente, also unreife, unentwickelte Zellen, so würden die Geschwülste, die aus diesen Zellen bestehen, atypische Bildungen darstellen und als solche zu den entsprechenden Veränderungen des übrigen lymphatischen Apparates in Analogie zu stellen sein, wofür sich z. B. in unserem Falle II, wie bereits ausgeführt, mancher Anhaltspunkt ergäbe.



Es sind nun auch Fälle von multiplen Geschwulstbildungen des Knochensystems beobachtet worden, die in vieler Beziehung den eben besprochenen ähnlich sind und die auf Grund ihres anatomischen und histologischen Befundes als Analoga der *Kundrat*schen Lymphosarkomatose der Lymphdrüsen aufgefaßt wurden. Insbesondere hat *Pappenheim* einzelne der in der Literatur vorliegenden Fälle von Myelom in diesem Sinne gedeutet und für dieselben die Bezeichnung Myelosarkom vorgeschlagen. Allerdings scheint es einstweilen noch nicht einwandsfrei erwiesen zu sein, ob tatsächlich bei der Lymphosarkomatose analoge Veränderungen des Knochenmarkes vorkommen und ob nicht die betreffenden Fälle echte Tumoren darstellen. So lassen fast sämtliche, von *Pappenheim* zusammengestellte »Fälle von anscheinend histologisch einwandsfreier Lymphosarkomatose des Knochenmarkes« diesen Zweifel sehr berechtigt erscheinen. Einige dieser Fälle *(Buch, Sudhoff, Arnold)* stammen aus einer Zeit (1873, 1875), da eine Differentialdiagnose zwischen echtem Sarkom und Lymphosarkom nicht in Betracht kam, und in den übrigen, von *Pappenheim* angeführten Fällen, die Beobachtungen *Wielands* ausgenommen, lag den betreffenden Autoren die Diagnose »Lymphosarkomatose« vollkommen ferne.

So lautet in den drei Fällen *Kudrewetzkys* die Diagnose: Sarcoma haemorrhagicum multiplex, Myxom, periostales Sarkom; ein genauerer histologischer Befund wird nicht mitgeteilt, so daß eine Umdeutung der Fälle nicht möglich ist.

Im Falle *Seegelkens* ergab die histologische Untersuchung dicht aneinanderliegende runde Zellen und regellos verlaufende Züge von Spindelzellen, dazwischen eingestreut größere Knorpelinseln. Diagnose: Chondrosarkom.

Im Falle *Senator* ergab die anatomische Untersuchung eine multiple Sarkomatose der Rippen; ein genauerer Befund liegt nicht vor.

Marchand neigt in seinem Falle der Annahme zu, daß es sich um ein primäres malignes Sarkom des Schädels gehandelt hat, das Metastasen in den übrigen Knochen setzte.

In dem Falle von *Buchstab* und *Schaposchnikow* handelte es sich dem vorliegenden Referate zufolge um ein »Kleinrundzellensarkom«.

In keinem von diesen Fällen — vielleicht mit Ausnahme des letzterwähnten — sind wir somit berechtigt, von »einwandsfreien Lymphosarkomatosen des Knochenmarkes« zu sprechen. Vielleicht sind die Beobachtungen von *Wieland* und von *Harbitz* in diesem Sinne zu deuten. Letzterer glaubt, daß es sich in seinem Falle um maligne Tumoren, primäre, multiple Myelosarkome, gehandelt hat, die mit den Lymphosarkomen verwandt sind, und *Wieland* bezeichnet seine fünf Fälle auf Grund der histologischen Untersuchung als



Lymphosarkome im Sinne *Kundrats* und *Paltaufs.* Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß im Falle II seiner Beobachtung die Neubildungen aus Rund- und Spindelzellen bestanden und daß *Wieland* die Diagnose Lymphosarkom hauptsächlich auf Grund der histologischen Zusammensetzung der Geschwülste (aus großen Zellen), weniger mit Rücksicht auf ihr Wachstum stellte, da sie vorwiegend auf das Knochensystem beschränkt blieben und nur vereinzelt und in geringem Grade auf die Umgebung übergriffen.

Das Vorkommen einer echten Lymphosarkomatose des Knochenmarkes ist demnach noch nicht mit Sicherheit erwiesen, und es kann daher die Frage offen gelassen werden, ob solche Fälle, falls sie beobachtet werden sollten, dem Myelom zuzurechnen sind. Ihre Beantwortung würde zum Teil von der Deutung jener früher besprochenen Form des Myeloms abhängen, bei welcher die Geschwülste aus größeren, einkernigen, ungranulierten Zellen bestehen, welcher Form vielleicht auch einzelne der Fälle *Wielands* zuzurechnen sind.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, daß die histologische Untersuchung mit Hilfe der neueren Färbungsmethoden eine schärfere Umgrenzung des Myeloms gestattet, als es bisher möglich war; es ergibt sich gleichzeitig, daß das Myelom eine analoge Veränderung des Knochenmarkes darstellt, wie wir sie bei den Lymphdrüsen und der Milz als Pseudoleukämie (und verwandte Erkrankungsformen) kennen. Diese Anschauung wurde bereits von *Paltauf* ausgesprochen, der das Myelom den Erkrankungen des lymphatischen Apparates angliederte.

Wir können aber nicht so weit gehen, wie es *Pappenheim* in seiner zitierten Arbeit tut, und »in dem multiplen Myelom trotz seiner klinischen Besonderheiten (Knochendeformation, Albumosurie) nur eine besondere Lokalisation des nämlichen geschwulstbildenden Prozesses der lymphosarkomatösen Pseudoleukämie (Lymphosarcomatosis pseudoleucaemica) im Knochensystem, aber keine besondere Krankheitsform« erblicken.

Gewiß geht die Pseudoleukämie sehr häufig oder fast stets mit Veränderungen des Knochenmarkes einher, diese bestehen aber immer in einer mehr minder ausgedehnten lymphoiden Umwandlung desselben und unterscheiden sich hierdurch sehr wesentlich von den mehr zirkumskripten Geschwulstbildungen, die notwendig zum Wesen des Myeloms gehören. Auch bei diesem finden sich umfangreichere Herde, doch läßt sich an denselben meist leicht ihre Entstehung durch Konfluenz einzelner Geschwulstknoten erkennen, niemals sind aber die Veränderungen so diffus und gleichmäßig wie bei der Pseudo-



leukämie und den ihr verwandten Erkrankungen des lymphatischen Apparates. Abgesehen davon ist, wie wir gesehen haben, bezüglich jener Fälle von angeblichem Myelom, die mit ausgedehnteren Veränderungen im übrigen lymphatischen Apparat nach Art der Pseudoleukämie einhergehen (Milztumor, Lymphdrüsenschwellungen, lymphatische Einlagerungen in der Leber und den Nieren), ihre Zugehörigkeit zum Myelom sehr fraglich und muß ihre Deutung einstweilen offen bleiben.

Es muß überdies auch berücksichtigt werden, daß der klinische Symptomenkomplex (Knochenschmerzhaftigkeit, Verkrümmung und Verkürzung der Knochen, Albumosurie) hinlängliche Unterschiede zwischen dem Myelom und der Pseudoleukämie darbietet. Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse müssen wir uns darauf beschränken, die einzelnen Krankheitsbilder klinisch und anatomisch-histologisch möglichst genau zu umgrenzen, eine Verknüpfung derselben untereinander und Aufstellung eines Systems ist wohl zur Zeit noch nicht möglich.

Bezüglich der erstbesprochenen Form des Myeloms, der myeloiden Hyperplasie des Knochenmarkes, wäre darauf hinzuweisen, daß in diesem Falle der histologische Befund am Knochenmark eine weitgehende Ähnlichkeit mit gewissen Formen der myelogenen gemischtzelligen Leukämie aufweist. Es wäre hier an die interessante Beobachtung *Türks* zu erinnern: In einem akut verlaufenden Falle ergab die Blutuntersuchung 1,000.000 rote, 42.200 weiße Blutkörperchen, darunter 47% Myelocyten, 32% polynukleäre Leukocyten, 14¾% Lymphocyten, vereinzelte, im ganzen jedoch äußerst spärliche eosinophile Myelocyten. Bei der Obduktion dieses Falles fanden sich eine geringe Schwellung der Follikel am Zungengrund und einzelner Lymphdrüsen, mehrere kleine, grasgrün gefärbte Herde in den Nieren, spärliche flache, grüne Auflagerungen auf dem Periost der Lendenwirbelkörper, ein minimaler Milztumor mit Follikelschwellung und als wesentlichster Befund ein diffus ganz gleichmäßig grasgrün gefärbtes Mark in der Wirbelsäule, den Rippen, dem Brustbein und dem proximalen Anteile beider Oberschenkelknochen. Abstrichpräparate aus dem grünen Femurmark zeigten, daß dasselbe fast ausschließlich aus neutrophilen Myelocyten bestand, ebenso fanden sich in der Milz und in einigen grünlich schillernden, retroperitonealen Lymphdrüsen neben den vorwiegenden lymphoiden Elementen mäßig zahlreiche Myelocyten. Die Diagnose lautete demnach »myelogene Leukämie«.

Zwischen diesem Falle und dem Falle I unserer Beobachtung oder dem Falle *Webers* bestehen zweifellos sehr viele Berührungs-



punkte[1]). sie unterscheiden sich aber durch den Blutbefund, indem in dem Falle *Türks* eine sehr starke Ausschwemmung von Zellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn stattgefunden hat, während sie in unserem Falle nur in sehr geringem Grade vorhanden war. Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt, ist die Bedeutung des Blutbefundes in der Richtung noch nicht klargestellt, daß wir nicht wissen, ob er zu dem Wesen des betreffenden Krankheitsbildes gehört oder ob er nur ein Symptom von sekundärer Bedeutung darstellt. Von der Stellung, die man in dieser Frage einnimmt, wird es abhängen, ob man auf Grund dieses Blutbefundes die myeloide Form des Myeloms und die betreffende Form der myelogenen Leukämie als zwei verschiedene, voneinander unabhängige Erkrankungen betrachtet oder hierin denselben Krankheitsprozeß erblickt, der einmal mit Ausschwemmung der Zellen in die Blutbahn, das andere Mal ohne dieselbe verlauft. Letzterer Auffassung scheint z. B. *Weber* in seinem Schema Ausdruck geben zu wollen, doch müssen wir diese Frage wohl einstweilen noch unentschieden lassen.

Wien, anfangs Oktober 1903.

Literatur.

Rustitzky, Multiples Myelom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. III, S. 162.

Paltauf, Lymphosarkom (Lymphosarkomatose, Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom). — *Lubarsch*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. 1896, S. 652 (Literaturangaben).

Sternberg C., Ein Fall von multiplem Endotheliom des Knochenmarkes. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. XII, S. 625.

Sternberg C., Über lymphatische Leukämie. Diese Zeitschrift. 1904.

Pappenheim, Über Pseudoleukämie und verschiedene verwandte Krankheitsformen. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. LXXI, Heft 2 (Literaturangaben).

Mac Callum, A Case of multiple Myeloma. Journ. of experimental medicine. 1901, tome VI, pag. 53.

Parkes Weber, A Case of multiple Myeloma etc. Medico-chirurgical Transactions. 1903, tome LXXXVI.

Türk, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1903, S. 32.

[1]) Hiermit korrigiere ich die seinerzeit von mir irrtümlich gegebene Deutung des Falles als Chlorom.



Versuche zur experimentellen Erzeugung von Myeloschisis.

Von

Dr. Franz Lucksch,

I. Assistenten am pathologisch-anatomischen Institute der deutschen Universität in Prag.

(Hierzu 52 Figuren im Texte und Tafel VII bis XI.)

Als ich vor einem Jahre mich mit der Untersuchung zweier mit Rhachischisis behafteter Föten befaßte[1]), glaubte ich bei dem einen annehmen zu dürfen, daß vielleicht die Persistenz des Canalis neurentericus die Veranlassung für die Entstehung der Rhachischisis abgegeben haben könnte. Ich wollte nun auf experimentellem Wege untersuchen, ob nicht eine abnorm lange Persistenz des Canalis neurentericus von Einfluß auf die Entwicklung des Medullarrohres wäre, und ob man nicht tatsächlich durch künstlich bewirkte Persistenz des Canalis neurentericus Rhachischisis zu erzeugen imstande wäre. Ich wendete mich in dieser Angelegenheit an Herrn Prof. Dr. *A. Fischel,* Prosektor am anatomischen Institute des Herrn Hofrates Prof. Dr. *C. Rabl,* und durch sein liebenswürdiges Entgegenkommen wurde es mir möglich, die nachstehenden Untersuchungen auszuführen.

Es ist nicht das erstemal, daß Untersuchungen ähnlicher Art, wie die hier beabsichtigten, vorgenommen wurden, und ich möchte daher zunächst eine Übersicht über die wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiete geben. Von verschiedenen Autoren sind, obzwar dieselben nicht direkt die Erzeugung von Rhachischisis beabsichtigten, dadurch, daß sie schädliche Reize mannigfacher Art auf die sich entwickelnden Eier einwirken ließen, unter anderen Mißbildungen auch Fälle von Rhachischisis und verwandten Entwicklungsstörungen im Bereiche des Zentralnervensystems erzeugt worden; anderseits wurden öfters, ohne daß eine absichtliche Schädigung der Eier vorausgegangen wäre, bei embryologischen Studien einschlägige Veränderungen an einzelnen Embryonen, unter vielen anderen normal entwickelten, als zufällige Befunde gesehen.

[1]) Über Myeloschisis mit abnormer Darmausmündung. Zeitschrift für Heilkunde. 1903, Bd. XXIV. Abteilung für pathologische Anatomie.



So hat vor allem schon *Dareste* bei seinen zahlreichen Versuchen an Hühnereiern, welche erhöhten Temperaturen ausgesetzt oder geschüttelt oder lackiert worden waren, Fälle gefunden, in denen das Medullarrohr tatsächlich den Befund einer Myeloschisis oder vielmehr den eines unvollkommenen Verschlusses darbot, wie dies namentlich aus seinen Abbildungen S. 326, Fig. 28 und 29, hervorgeht. Ähnliche Verhältnisse fand er am Gehirn solcher Embryonen, welche Veränderungen er als Beginn der Exenkephalie ansieht. Diese Veränderungen waren aber gewöhnlich mit anderen Mißbildungen desselben Embryo kompliziert, so daß es sich hier nicht um einfache Schisis im Bereiche des Zentralnervensystems handelte. *Dareste* weist auf die Möglichkeit hin, daß der Druck, den das in der Entwicklung zurückgebliebene Amnion ausübte, die Schuld daran trug.

Fol und *Warynski* erzielten durch Überhitzung ähnliche Resultate wie *Dareste* an Hühnereiern, nur glaubten sie den Einfluß des Amnions ausschließen zu können, besonders bei der Entstehung der sogenannten Omphalokephali, da die Entstehung dieser Mißbildung in die Zeit vor der Ausbildung des Amnions verlegt werden müsse.

Durch ein anderes Versuchsverfahren hat *O. Hertwig* an Amphibieneiern ähnliche Erfolge erzielt. Er entfernte die Eier von Rana temporaria aus dem Leibe des Weibchens und bewahrte sie eine Zeitlang in einer feuchten Kammer auf, bevor er den Samen zusetzte; oder er trennte Männchen und Weibchen durch vier bis sechs Wochen und brachte sie erst dann wieder zusammen. Auf diese Weise erreichte er, daß die Eier überreif und überfruchtet wurden. Bei derartig behandelten Eiern konnte er eine Störung im Verschlusse des Urmundes konstatieren. Dieser blieb nämlich in späteren Entwicklungsstadien weit offen und der Dotter trat dadurch zutage.

Hertwig vergleicht seine Befunde mit denjenigen, die *Lereboullet* und *Öllacher* an Knochenfischen gemacht hatten; es handelte sich dabei um sogenannte Mesodidymi, d. h. Embryonen, bei denen sich ein Loch im Rücken, durch das ebenfalls der Nahrungsdotter sichtbar war, vorfand. In jeder der Rumpfhälften zu beiden Seiten des Loches fanden sich jedoch die unpaaren Organe, nämlich das Rückenmark, die Chorda, das Herz, der Darmkanal und die Leber wohl ausgebildet vor; sie waren also in doppelter Zahl vorhanden. Zum Teile gilt dies auch, worauf *Kopsch* hinwies, von den paarigen Organen (Urwirbeln). Es scheint mir tatsächlich zwischen diesen beiden Bildungen, einerseits denen von *Hertwig* und anderseits den von *Lereboullet* und *Öllacher* beobachteten, eine Analogie zu bestehen. *Hertwig* vergleicht nun ferner diese Urmundspalten bei Fröschen mit den Befunden, die *Richter* an



Hühnerembryonen gemacht hat — bei denen es sich um eine Verdoppelung oder noch weitere Vermehrung des Medullarrohres gehandelt hat und nicht um eine einfache Spaltbildung in demselben, ebenso wie bei den Überhitzungsversuchen *Öllachers* an Hühnereiern — und weiter mit der Spina bifida beim Menschen; er führt diese letztere Mißbildung per analogiam mit seinen Befunden am Froschei auf eine Hemmung zurück, welche der Verschluß des Urmundes (Canalis neurentericus) in der Weise erfährt, wie dies für Amphibien- und Fischembryonen festgestellt worden ist. Es scheint mir aber, daß diese Analogisierung zum mindesten in dieser Allgemeinheit nicht recht durchführbar ist, denn bei der menschlichen Spina bifida handelt es sich gewöhnlich nur um eine Mißbildung im Bereiche des Medullarrohres, nicht aber um eine Teilung und Verdoppelung der ganzen Körperanlage. Es ist mir wenigstens kein Fall bekannt, wo sich bei Spina bifida oder besser gesagt bei Myeloschisis, auch wenn z. B. eine vordere Wirbelspalte vorlag, eine doppelte Herz- oder Darmanlage gefunden hätte, wie es bei den erwähnten Fischembryonen der Fall war, und bei den Froschembryonen hätte der Fall sein müssen, wenn sie sich weiter entwickelt hätten. Eine weitere Tatsache, die mir gegen die Anwendung dieser Befunde *Hertwigs* auf menschliche Verhältnisse zu sprechen scheint, ist die, daß sich die Myeloschisis beim Menschen durchaus nicht immer gerade im Lumbalanteil des Zentralnervensystems findet, der doch der Stelle des früheren Canalis neurentericus entspricht. Nun kann allerdings nach der Ansicht von *Rauber* die Formation des Canalis neurentericus überall dort auftreten, wo sich früher der Primitivstreifen befand: im allgemeinen ist man aber doch geneigt, die Stelle des Canalis neurentericus in die spätere Lumbalgegend zu verlegen und eine Verlagerung desselben kopfwärts als eine Ausnahme anzusehen. Es dürften daher beim Menschen meiner Ansicht nach nur jene Fälle von Myeloschisis in kausalen Zusammenhang mit der Persistenz des Canalis neurentericus gebracht werden, bei denen die Mißbildung im Lumbalteil sitzt und wo es zu Verdoppelung der Chorda (Wirbelsäule) und eventuell noch anderer unpaarer oder paariger Organe kam.

Es dürfte sich für diese Befunde von *Hertwig* besser die Bezeichnung Asyntaxia medullaris empfehlen, die *Roux* auf ähnliche Befunde angewendet hat. Ich möchte gleich hier erwähnen, daß *Roux* bei seinen Versuchen über die Selbstdifferenzierung der einzelnen Teile des Eies dieselben Resultate erhielt wie *Hertwig* bei seinen Überfruchtungsversuchen. *Roux* erhielt nämlich, wenn er die Eier von Rana esculenta vor der Furchung anstach oder einzelne Furchungskugeln in den



verschiedenen Stadien dieses Prozesses zerstörte, ebenso wie bei Verletzungen der Blastula und Gastrula dieser Tiere Embryonen mit weit offenem Urmund, in dessen Lippen sich ja die beiden Hälften der Medullarrinne anlegen und durch deren Vereinigung die Medullarrinne entsteht. Je nachdem, ob diese Nichtvereinigung der Urmundränder auf der ganzen Strecke oder nur in einem Teile weiterbesteht, spricht *Roux* von einer Asyntaxia medullaris totalis oder partialis. Ähnliche Resultate, nämlich Offenbleiben des Urmundes, erhielt ferner *Hertwig* bei seinen Versuchen mit der Einwirkung von NaCl-Lösungen auf Eier von Siredon pisciformis und beim Rotierenlassen der Eier.

Kollmann, der Enteneier bei höheren Temperaturen im Brutschrank hielt, fand nicht bloß Offenbleiben des Medullarrohres, sondern auch Spaltbildungen in der Keimscheibe, in deren Bereiche Ekto- und Entoderm ineinander übergingen. Es traten dabei sagittale Spalten in verschiedenen Gegenden der Medullar- und der Primitivrinne auf. In den Fig. 1 und 2 seiner Arbeit ist eine solche Spalte am hintersten Ende der Medullarrinne sichtbar, und er führt sie hier auf Persistenz des Canalis neurentericus zurück. Die dritte Figur zeigt die Keimscheibe einer Ente mit drei Spalten; in diesem Fall ist es nicht ersichtlich, daß der Canalis neurentericus an dieser Spaltbildung direkt beteiligt ist. Mir scheint dieser letztere Befund vielmehr dagegen zu sprechen, daß der Canalis neurentericus mit dieser Art von Spaltbildungen etwas zu tun hat. Denn es spricht die Tatsache, daß diese Spalten an verschiedenen Stellen der Medullarrinne auftreten können, nicht dafür, daß dieser abnorme Zustand der Keimscheibe seinen Ausgang gerade vom Canalis neurentericus genommen hat. Daß bei einer derartigen Spaltung Ento- und Ektoderm wie beim Canalis neurentericus unmittelbar ineinander übergehen, ist wohl nicht weiter zu verwundern. *Kollmann* erwähnt ferner, daß *Tichomirow* auf dem Kongresse in Moskau (1892) Durchschnitte einer Hühnerkeimscheibe vorzeigte, welche die nämlichen, ebenfalls durch Überhitzung entstandenen Veränderungen zeigte, nämlich eine »Erweiterung des Canalis neurentericus«. Auch in diesen Fällen gingen Ekto- und Entoderm ineinander über. Ich möchte glauben, daß diese Spaltbildungen ebenfalls nicht als eigentliche Myeloschisis bezeichnet werden dürfen, sondern es würde sich vielmehr für sie am meisten der Name Diastasis medullaris empfehlen, den auch *Roux* gebraucht, da es sich ja bei ihnen tatsächlich um sekundäre, durch Auseinanderweichen der Keimscheibe entstandene Risse handelt.

Gurwitsch erhielt durch Einwirkung von verschiedenen Salzlösungen auf Frosch- und Kröteneier unter anderem auch Mißbildungen

des Zentralnervensystems. NaCl hatte nachteilige Wirkungen auf das Gehirn und den Urmund, während das NaBr nur auf die Gehirnanlage ungünstig einwirkte, das LiCl aber hauptsächlich die Bildung des Urmundes und Urdarmes beeinflußte. Strychnin und Koffein riefen die von *Hertwig* beschriebenen »Spinae bifidae« hervor. *Gurwitsch* führt aber diese Bildungen auf Berstung zurück und sieht sie nicht als Hemmungsbildungen an, denn die beiden Hälften, die den Dotterpfropf umgaben. waren nicht immer symmetrisch ausgebildet, indem z. B. der einen Hälfte die Chorda fehlte.

Kästner untersuchte den Einfluß der Unterbrechung der Bebrütung bei Hühnereiern und widmet von seinen Befunden speziell zweien — es sind mit Spaltbildungen versehene Keimscheiben — eine besondere Arbeit. Er hatte bei fraktionierter Bebrütung eine Abflachung des Hirnanteils der Medullarplatte konstatieren können. Bezüglich der zwei obengenannten Keimscheiben zeigte die eine — Fig. 3 seiner Abhandlung — eine Öffnung in der Keimscheibe im Hirnanteile und eine zweite, am kaudalen Ende der Medullarrinne gelegene, aus deren Grund die Chorda hervorragte. Er führt beide auf abnormen Druck zurück: der Dotter steigt, nach *Kästner*, wenn das Ei aus der Brutwärme in die Kälte gebracht wird, nach oben und drückt die Keimscheibe an die Schale an. Im vorderen Anteil kam es dadurch zu einer Verlötung zwischen Ekto- und Entoderm und hierauf, wie es bei solchen Verlötungen häufig ist, zum Durchbruche, im rückwärtigen Anteile zum Durchbruch der hier dreikantig gestalteten Chorda durch die Medullarplatte. Ähnliche Spaltbildungen beschreibt *Braun* als normalen Canalis neurentericus beim Wellensittich, die aber nach *Kästners* Auffassung ebenfalls als Mißbildungen anzusehen sind, da sich noch andere solche an den betreffenden Embryonen fanden. Die zweite, von *Kästner* beschriebene Keimscheibe ist für uns nur insofern von Interesse, als es sich bei derselben um ein offen gebliebenes Medullarrohr handelte dessen Bildung *Kästner* ebenfalls auf Druck zurückführt.

Oskar Schultze konnte durch Versuche mit Abkühlung von Froscheiern die Entwicklung derselben verzögern. Auch der Schluß des Medullarrohres erfolgte dabei abnorm spät. Es konnte sogar, durch Festhalten der Eier in Zwangslage, die Bildung der Medullarwülste überhaupt verhindert werden.

Nach dem Vorgange von *Gerlach* haben *Mitrophanow* und *Cutore* den Einfluß des Lackierens auf Vögeleier untersucht. Ersterer teilt in seinen teratogenetischen Studien (III) mit, daß er, wenn er den vorderen Teil der Eier lackierte und sie einer höheren Bebrütungstemperatur aussetzte, Mißbildungen, und zwar mangelhafte Ausbildung



des Zentralnervensystems, erhielt. Er macht für diese Mißbildungen hauptsächlich die erhöhte Temperatur verantwortlich. *Cutore* dagegen, der Vervielfachung am kaudalen Ende des Medullarrohres erhielt, führt diese Erscheinung direkt auf den Sauerstoffmangel zurück. Diese Vervielfachung des Medullarrohres entstehe augenscheinlich so, daß sich im Zentralkanal Septen bilden. Auch am Hirnanteil des Medullarrohres fand er Veränderungen, die er als Anfänge von Exenkephalie auffaßt.

In neuester Zeit hat nur noch *Schimkewitsch,* in ähnlicher Weise wie früher schon *Féré* und nach ihm namentlich *Gurwitsch,* verschiedene chemische Agentien durch Injektion auf Hühnereier einwirken lassen und dadurch verschiedenartige Mißbildungen erhalten, auch solche am Medullarrohre; er beobachtete Falten und Einbuchtungen in das Rohr oder blinde Auswüchse desselben, Hydromyelie mit Verdünnung der Wand, in einigen Fällen eine Überwachsung des offenen Medullarrohres durch das umgebende Ektoderm, Vervielfachung des Lumens, Spalten in der unteren Wand, Offenbleiben des Medullarrohres und Ausstülpungen der Medullarplatte nach oben, mit Unterwachsung von seiten des Ektoderms; Formen, die *Schimkewitsch* als Exoneurula verschiedenen Grades bezeichnet, je nachdem das Medullarrohr eine Platte bildet oder mehr evertiert erscheint.

Ich glaube in dieser Darstellung wenigstens die wichtigsten Arbeiten über dieses Thema gestreift zu haben.[1]) Ob alles das, was in diesen Arbeiten mit dem Namen Spina bifida bezeichnet wird, diesen wirklich verdient, möchte ich dahingestellt sein lassen, und habe diesbezüglich schon an entsprechender Stelle meine Bedenken geäußert.

Material und Methoden.

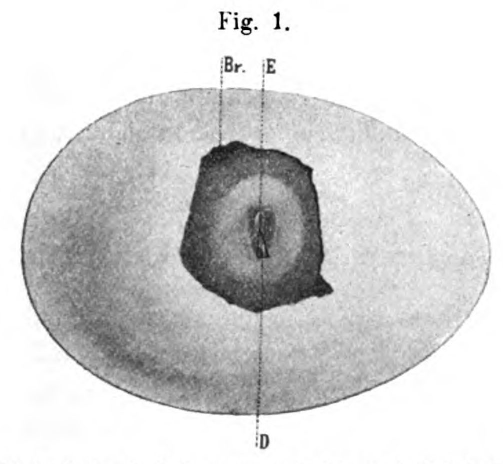
Um nun wieder zu den von mir geplanten Untersuchungen zurückzukommen, so war es deren leitendes Ziel, den Canalis neurentericus derart zu beeinflussen, daß dadurch die Veranlassung zur Bildung einer Myeloschisis gegeben werde. Um dies zu erreichen, erschienen zwei Methoden als die geeignetsten: 1. Die künstlich bewirkte Behinderung des Schlusses des Canalis neurentericus und 2. die Schaffung einer abnormen Verbindung zwischen Ekto- und Entoderm, d. h. der Versuch der künstlichen Erzeugung eines abnormen »Canalis neurentericus«, der gleichzeitig die Eigenschaft besitzen sollte, sich

[1]) Die Versuche *Schapers*, der an Froschlarven Anenkephalie und Atrophie der Medulla spinalis hervorrief, sind für uns weniger von Interesse. Auch auf die Umschnürungsversuche an Tritoneiern (*Herlitzka, Spemann*) sei hier bloß verwiesen.



nicht so bald schließen zu können, also vielleicht so zu wirken wie ein abnorm lange offen gebliebener Canalis neurentericus. Als Material zu diesen Versuchen dienten Enteneier, und es wurde an ihnen zunächst die zweite Methode versucht. Die Eier wurden — ebenso wie auch bei den anderen Versuchen — 20 bis maximal 30[1]) Stunden im Brutofen gelassen, sodann ein Stück der Schale entfernt und so die Keimscheibe sichtbar gemacht. Nun wurde am Hinterende entsprechend der Gegend des Canalis neurentericus, der ja bei diesen Embryonen zu dieser Zeit noch offen zu sein pflegt, genau in der Mittellinie, mit einem feinen Skalpell ein Einschnitt gemacht, um so den Canalis neurentericus entweder zu erweitern oder, falls derselbe nicht mehr bestand, eine das Ektoderm und Entoderm betreffende

Fig. 1.



Br. = Bruchrand der Eikalkschale: durch die so erzeugte Lücke in der Schale sieht man die Embryonalanlage *E*, auf deren hinterem Ende ein Deckglasstückchen (*D*) aufgelegt ist.

Wunde zu schaffen, an deren Rändern das Ekto- und Entoderm miteinander verwachsen sollten. Hierauf wurde die Lücke in der Eischale verschlossen und die Eier in den Brutschrank wieder zurückgestellt.

In demselben verblieben sie nun verschieden lange Zeit, um den Erfolg der Operation in verschiedenen Stadien zu konstatieren. Die auf diese Weise entwickelten Embryonen wurden hierauf den Eiern entnommen und der mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Es wurde jedoch bald von dieser Methode, welche als zu roh und sowohl den natürlichen Vorgängen als auch dem beabsichtigten Zwecke zu wenig entsprechend erschien, abgegangen und versucht,

[1]) Hierbei ist zu beachten, daß die Embryonen trotz verschieden langer Bebrütungsdauer das gleiche Entwicklungsstadium erlangen können (vgl. *A. Fischel*).

auf die Medullarwülste einen Druck derart auszuüben, daß hiedurch die Schließung des Canalis neurentericus verhindert würde. Dies versuchte ich dadurch zu erreichen, daß kleinste Stückchen von Deckgläschen auf das Hinterende der Keimscheibe gelegt wurden, und zwar so, wie es die voranstehende Skizze erläutert. Bei der Kleinheit des Objektes war naturgemäß eine wünschenswerte minutiöse Genauigkeit des Versuches nicht immer möglich, weil sich das Deckgläschen, entweder gleich nach dem Auflegen oder im weiteren Verlauf der Entwicklung, ein wenig verschob; diese Verlagerungen werden bei der Besprechung der einzelnen Fälle erwähnt werden. Für den tatsächlichen Erfolg der Versuche erwies sich dies aber nicht von Nachteil, sondern eher von Vorteil, insofern als durch diese Verlagerungen Erfolge erzielt wurden, die zum Teil gar nicht in dem ursprünglichen Plane der Untersuchung lagen, für die späteren Schlußfolgerungen aber sehr wertvoll sich erwiesen. Im späteren Verlaufe der Untersuchungen wurden dann die Deckgläser auch quer über die Keimscheibe gelegt, und wird die spezielle Art der Behandlung bei jedem einzelnen Falle erwähnt werden.

Versuche mittels der Schnittmethode.

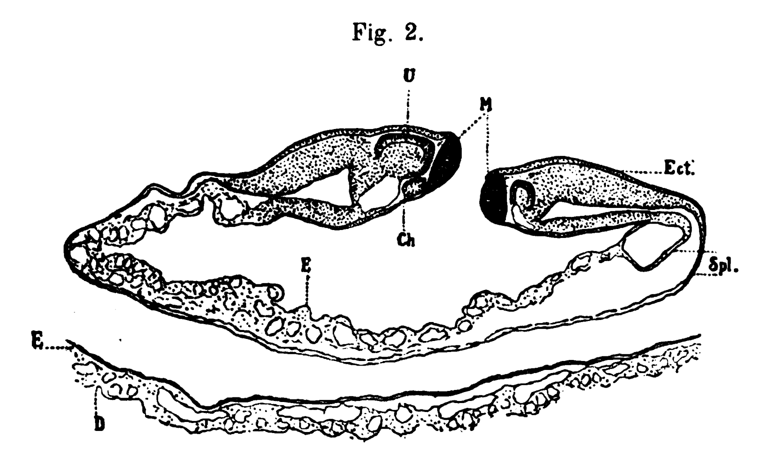
Es wurden sechs Eier, nachdem sie dreimal 24 Stunden im Brutschrank gewesen waren, operiert. Dabei trat manchmal eine stärkere Blutung auf. Die drei ersten Eier wurden einen Tag nach der Operation aus dem Brutschrank genommen, die Embryonen lebten alle noch und wurden sofort fixiert, die anderen drei erst nach weiterer zweitägiger Bebrütung; die Fixation geschah mittels *Rabl*scher Flüssigkeit. Dann wurden sie mit Cochenillealaun gefärbt und in Nelkenöl aufgehellt und zunächst die ganze Keimscheibe besichtigt. Hierauf wurden die einzelnen Embryonen in lückenlose Schnittserien von 0·01 *mm* Dicke zerlegt. Dabei zeigte besonders der Embryo Prot.-Nr. 2 interessante Verhältnisse und möchte ich diesen etwas ausführlicher besprechen.

Derselbe war glücklich, d. h. fast genau in der Medianlinie vom Operationsschnitte getroffen worden. Kopf und Rumpf zeigen, wie aus der Schnittserie zu entnehmen ist, normale Entwicklung und entsprechen etwa denen eines Embryo von 46 Stunden nach dem *Duval*schen Atlas. Gegen das kaudale Ende der Schnittserie zu zeigt sich zunächst, daß die Chorda hier nach rechts abweicht, ferner verdünnt sich die ventrale Wand des Medullarrohres, um noch weiter rückwärts nach und nach ganz zu verschwinden. Zwischen Entoderm und der



Höhle des Medullarrohres bleibt dann nur noch eine dünne Mesodermschicht übrig. Auch diese schwindet auf den weiteren Schnitten, so daß jetzt das Medullarrohr nach unten zu mit dem Darmrohr kommuniziert. Dieses Bild ist auf 27 Schnitten nachzuweisen, dann tritt, nachdem die linke Wand des Medullarrohres immer mehr an Höhe eingebüßt hat und zu einem kleinen Zellklumpen zusammengeschrumpft ist, eine vollständige Trennung des Medullarrohres in zwei Hälften ein, worauf die linke Hälfte allmählich nach rückwärts zu wieder an Höhe zunimmt, bis endlich beide Seiten beiläufig gleich große Zell-

Fig. 2.



M = Medullarrohrwände; *U* = Urwirbel; *Ect.* = Ektoderm; *E* = Entoderm; *Spl.* = Seitenplatten; *Ch* = Chorda dorsalis; *D* = Dotter.

(Diese Bezeichnungen sind für alle Figuren gültig.)

Vergr.: 46 : 1.

massen darstellen, wie dies in Textfigur 2 [1]) dargestellt ist. Man sieht die beiden Seitenwände des Medullarrohres durch einen ziemlich breiten Spalt voneinander getrennt. Nach oben beziehungsweise nach unten hin setzt sich ihre Zellmasse direkt in das Ekto- beziehungsweise Entoderm fort; das erstere überragt hierbei auf der einen Seite etwas die dorsale Kante der Medullarwand; seitlich von diesen Medullarwänden finden sich in beiden Hälften des embryonalen Körpers Urwirbel und Seitenplatten. Die Chorda dagegen ist bloß auf der linken Seite vorhanden.

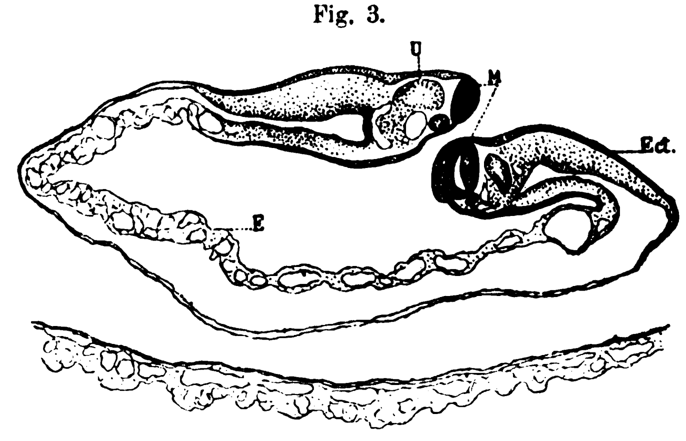
Die Figur weist aber noch eine weitere, sehr interessante Abweichung von der Norm auf: Während das Ektoderm in dieser Körper-

[1]) Text- und Tafelfiguren zeigen die Verhältnisse entsprechend der Umkehr im mikroskopischen Bilde stets umgekehrt und beziehen sich die Bemerkungen »rechts« und »links« im Text stets auf die mikroskopischen Bilder.



region normalerweise flach über dem Dotter ausgebreitet ist, der embryonale Körper demnach nur eine dünne, dem Dotter aufliegende Scheibe darstellt, sehen wir hier zwar über dem Dotter *(D)* eine dünne Entodermschichte *(E)*, darüber aber, und zwar vollständig davon getrennt, den eigentlichen embryonalen Körper. Das Entoderm des letzteren kleidet eine große, seitlich ausgezogene Höhle, eine neu entstandene Darmhöhle, aus, deren seitliche und untere Wand außer von dem entodermalen Überzuge noch von einer Fortsetzung der beiden Seitenplatten *(Spl)* und des Ektoderms *(Ect)* gebildet werden und in deren speziell von der viszeralen Seitenplatte stammenden, embryonal-bindegewebigen Grundmasse zahlreiche Gefäße (in der Figur als Lücken dargestellt) eingestreut sind. Diese große Darmhöhle öffnet

Fig. 3.



Vergr.: 46 : 1.

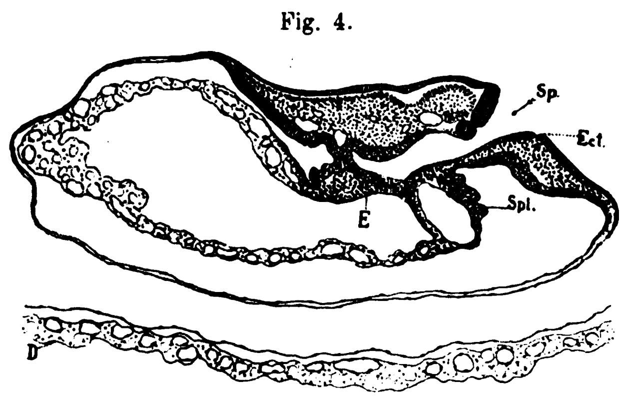
sich dorsalwärts in den zwischen den beiden Medullarrohrwänden befindlichen klaffenden Spalt und mündet auf diese Weise frei nach außen hin aus. Mit Rücksicht auf diese Umstände läßt sich eine gewisse Analogie mit einem Canalis neurentericus nicht verkennen. Wie bei ihm, so steht auch hier die unter dem Entoderm befindliche Höhle durch ein dorsal und ventral hin offenes Medullarrohr in freier Kommunikation mit der Außenwelt. Freilich sind die speziellen Verhältnisse des Falles der Norm gegenüber in der oben geschilderten Weise verändert, immerhin kann man mit Rücksicht auf das Wesentliche des normalen und des fraglichen Falles von einem künstlich erzeugten Canalis neurentericus sprechen.

Geht man in der Serie weiter nach rückwärts, so zeigt es sich, daß auf der einen Seite allmählich an die Stelle der einen Medullarwand ein geschlossenes Medullarrohr tritt, wie dies an dem der Textfigur 3 entsprechenden Schnitte ersichtlich ist.

Wir sehen hier auf der rechten Seite des Embryo (i. e. auf der linken der Figur) die Medullarwand in kontinuierlicher Verbindung mit dem Ekto- und Entoderm; unter ihr liegt eine ziemlich große Chorda dorsalis; auf der anderen Seite dagegen ist ein geschlossenes Medullarrohr vorhanden, das von dem in das Entoderm kontinuierlich übergehenden Ektoderm umschlossen wird; auch auf dieser Seite findet sich eine allerdings verkleinerte Chorda. Urwirbel und Seitenplatten sind beiderseits vorhanden, und findet sich das gleiche Verhalten des Darmrohres wie bei Textfigur 2.

Entsprechend den geänderten Verhältnissen des Medullarrohres mündet jedoch das Darmrohr nach außen hin nicht wie früher in einen Spalt aus, der von den beiden Seitenwänden des Medullarrohres umsäumt

Fig. 4.



Vergr.: 46 : 1.

wird, sondern hier wird der Spalt auf der einen Seite von jener (ektodermalen) Epithellage gebildet, welche das geschlossene Medullarrohr dieser Seite gegen den Spalt zu umhüllt. In weiterer Folge schwindet allmählich das Lumen des rechtsseitigen Medullarrohres; es tritt an seine Stelle ein kompakter Zellhaufen, unter dem die Chorda so lange zu verfolgen ist, bis beide zusammen verschwinden. Dann ist nur noch auf der linken Seite die eine Medullarrohrhälfte mit der Chorda nachweisbar (siehe Textfigur 4).

Gleichzeitig damit vollzieht sich eine weitere Veränderung: Das künstlich erzeugte, bisher nach außen hin offene Darmrohr schließt sich gegen den dorsalwärts offenen, vom Ektoderm und der einen, noch erhalten gebliebenen Medullarwand gebildeten Spalt hin ab; auf die Epithellamelle, welche nunmehr den Verschluß des Darmrohres bildet, legt sich das nach unten wuchernde Epithel der beiden Seitenwände der nunmehr sehr tiefen Spalte (vgl. Textfigur 4 *Sp.*). Nun be-

steht kein Canalis neurentericus mehr, sondern nur ein dorsalwärts offener Epithelsack, dessen Bodenfläche einer Stelle der geschlossenen Dorsalfläche des Darmes aufruht — hier bestehen also Verhältnisse, die in gewissem Sinne an jene der sogenannten Aftermembran erinnern.

Auf den folgenden Schnitten schiebt sich zwischen diese Bodenfläche und die Dorsalwand des Darmes Mesoderm ein, zwischen beiden Hälften des embryonalen Körpers eine Brücke bildend und die Darmwand von dem Epithel des Spaltes abdrängend. In weiterer Folge geben auch die beiden Seitenplatten ihre gegenseitige Verbindung auf. Die Folge hiervon ist das in Textfigur 5 dargestellte Verhalten: Innerhalb einer von der parietalen Seitenplatte *(p Spl.)* umschlossenen großen Höhle liegt das (außen von der viszeralen Seitenplatte umhüllte) geschlossene Darmrohr ganz frei da, an der dorsalen Fläche

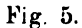
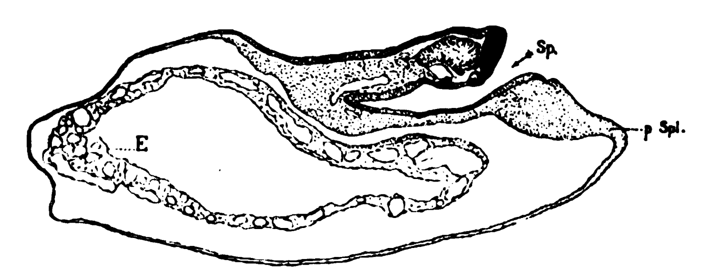


Fig. 5.



Vergr.: 46 : 1.

des Embryo öffnet sich der erwähnte, stark nach links verzogene Spalt *(Sp.)*. Unter dem ganzen Gebilde liegt wieder, wie auf den früheren Figuren, der hier nicht gezeichnete Dotter. Noch weiter rückwärts in der Serie verschwinden die beiden dorsalen, früher die Medullarwände und Urwirbel bergenden Kuppen des Embryo; er besteht hier nur aus einer von Ektoderm und dem Bindegewebe der parietalen Seitenplatte gebildeten Röhre, innerhalb welcher jener geschlossene Darmteil frei enthalten ist. Dieser endet blind und verschwindet dann im Schnittbilde, während jene aus Ektoderm und parietaler Seitenplatte gebildete Röhre sich noch eine Strecke weit, frei über dem Dotter liegend und ohne Inhaltseinschluß, nachweisen läßt.

Überblicken wir den in diesem Falle bewirkten Effekt des Schnittes, so besteht er darin, daß eine partielle Trennung des Embryo in zwei ungleiche Hälften erfolgte; daß eine Kommunikation eines künstlich geschaffenen hinteren Darmabschnittes mit dem offenen

Medullarrohr eintrat; daß endlich der diese Abnormitäten tragende hintere Abschnitt des embryonalen Körpers als selbständiges Gebilde, abgelöst vom Dotter, frei nach hinten weiterwuchs. Der Schnitt traf offenbar sowohl die Medullaranlage wie die Chorda; die erstere wurde in der beschriebenen Weise geteilt, die Chordateile wiederum rundeten sich in jeder Hälfte (zum Teile wenigstens) zu annähernd normaler Form um. Von großem Interesse ist die Bildung und der erfolgte Abschluß einer Darmhöhle, eine Bildung, die den in letzter Zeit so häufig bei Regenerationsversuchen beobachteten sogenannten Regulationsprozessen an die Seite zu setzen ist. Für uns von besonderem Interesse ist jedoch, worauf hier zum Schlusse nochmals hingewiesen sein mag, die experimentell erzeugte Kommunikation zwischen Darm- und Medullarrohr, die man, wie schon früher erörtert wurde, in gewissem Sinne als die künstliche Erzeugung eines Canalis neurentericus auffassen kann.

Im übrigen scheint mir die Formation dieses Embryo bis zu einem gewissen Grade eine Analogie zu einigen Befunden von *Hertwig* und *Gurwitsch* an Froschembryonen zu bilden; es handelt sich bei diesen gleichfalls um eine vollständige Durchtrennung und teilweise Verdoppelung sonst unpaarer Organe, z. B. der Chorda, des Medullarrohres; es ist ferner bei ihnen ein künstlicher »Canalis neurentericus« hergestellt worden; in meinem Falle ist der Darm einfach geblieben. Ich möchte aber gerade diese Formen von Mißbildungen nicht als Typen von Rhachischisis hingestellt sehen, sondern sie als einen höheren Grad von Spalt- respektive Hemmungsbildungen auffassen.

Die anderen nach dieser Methode behandelten Embryonen zeigten keine wesentlichen Abweichungen von der Norm, weder im Flächenbilde der Keimscheibe noch in den angelegten Serienschnitten. Es muß angenommen werden, daß in diesen Fällen der Schnitt gar keine oder nur ganz geringfügige Verletzungen setzte, die, ohne eine Spur zu hinterlassen, ausheilten.

Versuche mittels der Druckmethode.

Ich wende mich nun der Versuchsreihe zu, bei welcher durch Druck die Verschließung des Canalis neurentericus verhindert werden sollte. Die Eier, im ganzen 80, wurden dabei 32—48 Stunden im Brutschrank gehalten und dann operiert. Es ergaben sich dabei interessante Veränderungen am Gefäßhofe wie am Embryo, von welchen die ersterwähnten zunächst besprochen werden sollen. Vor



allem wurden an den Stellen, an welchen das Deckglas unmittelbar auflag, gar keine Gefäße entwickelt. Dies ist z. B. in Fig. 1 auf Taf. VII sichtbar, in welcher nicht nur der Embryo, sondern auch das in diesem Falle ganz unregelmäßig gestaltete und am hintersten Ende des Embryo aufgelegte Deckglasstück gezeichnet ist. Man sieht hier deutlich, daß nicht nur die Entwicklung des von dem Deckglase bedeckten Teiles des embryonalen Körpers, sondern auch der von ihm bedeckte Teil des Gefäßhofes in der Entwicklung gehemmt wurde; unter dem Deckglase sind keine Blutinseln entwickelt.

Es ist in diesen Fällen jedoch nicht bloß die Entwicklung von (Blutinseln und) Gefäßen an den gedrückten Stellen unterblieben, sondern es resultierte hieraus auch noch eine Formveränderung des ganzen Gefäßhofes, da eine lokale Unterdrückung der Ausbildung von Gefäßen naturgemäß nicht ohne Folgen für die Nachbarschaft und dadurch für die ganze Keimscheibe bleiben konnte. Im allgemeinen blieb diese Hemmung der Gefäßentwicklung auf die direkt vom Deckglase bedeckten Stellen beschränkt, es liefen also die Deckglasränder und die Ränder der gefäßlosen Stellen parallel miteinander. Doch erstreckte sich in einzelnen Fällen die Hemmungswirkung auch über das Gebiet des Deckglases selbst und waren demgemäß die Folgen sehr verschiedengradige. Von kleinen Lücken — die am Rande des Gefäßhofes als Einbuchtungen desselben erschienen — bis zum Fehlen selbst der Hälfte des Gefäßhofes konnten die verschiedensten Grade von Hemmungsbildungen konstatiert werden. In den hochgradigen Fällen war auch der Embryo in Mitleidenschaft gezogen, z. B. im Falle Nr. 46, in welchem nur die vordere Hälfte des Embryo und nur die gleiche Hälfte des Gefäßhofes entwickelt waren, oder im Falle Nr. 51, in welchem Embryo und Gefäßhof nur ganz rudimentär ausgebildet waren. Auch fanden sich Fälle, in welchen von der Embryonalanlage keine Spur mehr oder nur geringe Reste vorhanden waren, während der Gefäßhof im großen und ganzen gut entwickelt war, so z. B. im Falle Nr. 19, oder im Falle Nr. 42, wo der Gefäßhof ganz ausgebildet war, die Mitte der Keimscheibe aber durchrissen und keine Embryonalanlage vorhanden war, oder im Falle Nr. 52, wo ebenfalls nur der Gefäßhof entwickelt und nichts von dem Embryo sichtbar war.

Gestaltsveränderungen des Gefäßhofes hatte schon *Dareste* bei seinen verschiedenen Versuchen mit Hühnereiern beobachtet, und er bringt zahlreiche Abbildungen der mannigfachsten Formen des Gefäßhofes. In neuester Zeit haben *Strahl* und *Grundmann* über ähnliche Fälle wie die meinigen Bericht erstattet. Sie hatten (zu

anderen Zwecken) Nadeln in die Eier eingeführt und dabei eigentümliche Veränderungen der Keimscheibe beobachtet. Es zeigte sich nämlich, daß das äußere und innere Keimblatt die Nadel umwuchsen, um sich hinter derselben in einem weißen Narbenstreifen wieder zu vereinigen, daß dagegen die Gefäße in Hufeisenform die Nadel umschlossen; der Gefäßhof bekam auf diese Weise, wenn man mehrere Nadeln einstieß, ein lappiges Aussehen. Ich glaube, daß diese Befunde am Gefäßhofe sich vollkommen mit den von mir beobachteten Deformitäten des Gefäßhofes decken, und scheint mir die beste Erklärung für diese Erscheinung die zu sein, daß auch in meinen Fällen durch den Druck des aufgelegten Deckglases eine Verlötung des Ekto- und Entoderms entstand, welche verhinderte, daß sich das Mesoderm mit den Gefäßen an diesen Orten weiter ausbreitete. In der Tat konnten auch in einzelnen Fällen parallel dem Deckglasrande verlaufende weißliche Streifen beobachtet werden, die wohl den Verwachsungsnähten *Strahls* und *Grundmanns* entsprechen, also die Verschmelzungslinien zwischen Ekto- und Entoderm repräsentieren dürften. Was das gleichzeitige Fehlen beziehungsweise die partiell rudimentäre Entwicklung von Embryo und Gefäßhof anlangt, so ist das wohl auf eine gemeinsame Ursache — den in diesen Fällen hochgradigen Druck des Deckglases — zurückzuführen.

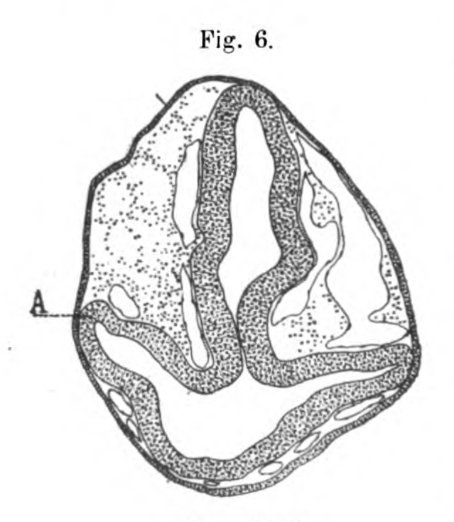
Jene Fälle dagegen, in welchen zwar ein im ganzen gut ausgebildeter Gefäßhof, aber kein (oder nur ein ganz rudimentärer) embryonaler Körper nachgewiesen werden konnte, erklären sich aus dem Umstande, daß hier das Deckglas lediglich auf die Embryonalanlage drückte und zu einer Zeit aufgelegt wurde, in welcher die erste Anlage der Gefäße bereits erfolgt war. Ihre Weiterentwicklung vollzog sich dann auch nach dem Absterben der Embryonalanlage; sie erfolgte also — bis zu einem gewissen Grade wenigstens — selbständig, also auf dem Wege der sogenannten Selbstdifferenzierung im Sinne *Roux'*. Daß die Ausbildung der außerembryonalen Gefäße auch nach Absterben des Embryo eine Zeitlang noch weiterschreiten kann, ist ja bereits bekannt. Dieses Weiterwachsen läßt sich jedoch gerade an dem Gefäßhofe der Vogeleier besonders klar demonstrieren. Endlich sei hier noch erwähnt, daß in einigen Fällen auch Abweichungen von der normalen Stellung der Längsachse des Embryo zu jener des Gefäßhofes beobachtet wurden.

Wir gelangen nun zu dem wesentlichsten Teile dieser Untersuchungen, nämlich dem, der sich auf die Veränderungen bezieht, die der eigentliche Embryonalkörper durch den abnormalen Druck



des Deckglases erlitt. Um diese Ausführungen möglichst übersichtlich zu gestalten, wird es sich empfehlen, bei den einzelnen Fällen und auch bei der Zusammenfassung zunächst die allgemeinen Veränderungen, die der Druck am ganzen Embryonalkörper hervorrief, zu berücksichtigen und dann in zweiter Linie auf die durch den Druck erzeugten Veränderungen speziell am Zentralnervensystem näher einzugehen; dementsprechend sollen auch die nun zunächst zu beschreibenden Embryonen solche sein, die die verschiedenen Folgen des Druckes auf die ganze Embryonalanlage zur Anschauung bringen, die später zu beschreibenden dagegen Beispiele sein für die speziell am Zentralnervensystem gemachten interessanten Befunde.

Fig. 6.



Vergr.: 85 : 1.

Danach wäre zunächst zu nennen der in Taf. VII, Fig. 2 dargestellte Embryo Prot.-Nr. 11[1]), bei dem das Deckglas, wie bei der Fixierung bemerkt wurde, über der ganzen Anlage aufgelegen war. Wie die Figur (bei einer Vergrößerung von 12 : 1) zeigt, ist der Embryo abnorm lang und schmal, ganz besonders gilt dies vom Kopfe, der pfriemenförmig erscheint, kein normales Relief aufweist und im Flächenbilde keine Augenblasen erkennen läßt; dagegen sind die beiden Gehörbläschen sichtbar. Der Rumpf des Embryo erscheint normal gebildet und weist beiderseits 28 Urwirbel auf. An der linken Seite ragt die Herzanlage vor. Das Medullarrohr erscheint bis auf den Kopfanteil normal. Nach rückwärts wird die Embryonalanlage etwas breiter.

Die Untersuchung der angefertigten Serienschnitte ergab folgendes: Entsprechend der pfriemenförmigen Gestalt des Kopfes ist der vorderste Anteil des auf vier Schnitten noch offenen Hirnrohres abnorm schmal und zeigt im Detail außerdem einzelne Abweichungen von der Norm, wie dies auch auf beistehender Textfigur 6, welche

[1]) Der Embryo Taf. VII, Fig. 1, der im Flächenbilde keine wesentliche Anomalie aufweist, kann zum Vergleiche mit den übrigen dargestellten Embryonen als normales Vergleichsobjekt von 24 Urwirbeln dienen. Die (kleinen) Abweichungen desselben von der Norm wurden bereits erwähnt, teils werden sie noch näher geschildert werden.

einen durch die beiden (in der Schnittserie nachweisbaren) Augenblasen *(A)* hindurchgelegten Schnitt darstellt, sichtbar ist. Man erkennt die relativ große Höhe und Schmalheit des Hirnrohres, die abnorme Gestalt der Augenblasen, die bis an das Ektoderm herangewachsen sind, ohne daß das letztere schon eine Linsenanlage erkennen läßt. Weiter nach hinten zu in der Serie stellt das Gehirnrohr einen länglichen Schlitz vor und geht in das Medullarrohr über, die beiden Gehörbläschen sind vorhanden. Das Medullarrohr ist überall geschlossen, im vordersten Abschnitt der Norm gegenüber seitlich ein wenig plattgedrückt. Im übrigen zeigt der Embryo keine wesentliche Abweichung von der Norm.

Es handelt sich also in diesem Falle in erster Linie um eine Gestaltanomalie des ganzen Körpers, insofern als dieser abnorm schmal und langgestreckt ist. Eine Anomalie der inneren Organisation liegt nur im vordersten Abschnitte des embryonalen Körpers vor. Diese Formvariation ist wohl auf den die ganze Embryonalanlage treffenden, nahezu gleichmäßigen Druck des Deckglases zurückzuführen, der am Rumpfe nirgends so stark war, daß er die Weiterentwicklung entweder total behindert oder sehr wesentlich beeinflußt hätte. Nur am Kopfanteile mußte ein stärkerer Druck eingewirkt und demgemäß die geschilderten stärkeren Veränderungen hervorgerufen haben. Eine Hemmung der Entwicklung liegt jedenfalls auch insoferne vor, als das Breitenwachstum des Embryo behindert wurde.

Konnte in diesem Falle ein Einfluß des Druckes auf den ganzen Embryo demonstriert werden, so läßt sich an dem folgenden Falle eine ausgesprochen lokalisierte Druckwirkung vorführen.

Fig. 3 auf Taf. VII zeigt den Embryo Prot.-Nr. 65, der eine sehr bedeutende Gestaltsveränderung aufweist. (Auflegung eines langen Splitters über die eine Seite der ganzen Anlage.)

Das Flächenbild der Keimscheibe zeigt, daß kein geschlossenes Medullarrohr, sondern eine weit offene Medullarrinne vorhanden ist. Weiter ist zwischen der rechten und der linken Körperhälfte ein bedeutender Unterschied wahrzunehmen: auf der linken Seite finden sich 27 gut ausgebildete Urwirbel, während rechts nur bei genauerem Zusehen gegen das Ende des Rumpfes zu etwa sechs solche angedeutet erscheinen. Eine Herzanlage ist nicht zu erkennen. Besonders der Kopf- und der Schwanzanteil sind mißgestaltet und ist weiters auffallend, daß die Urwirbel links sehr weit nach vorne reichen.

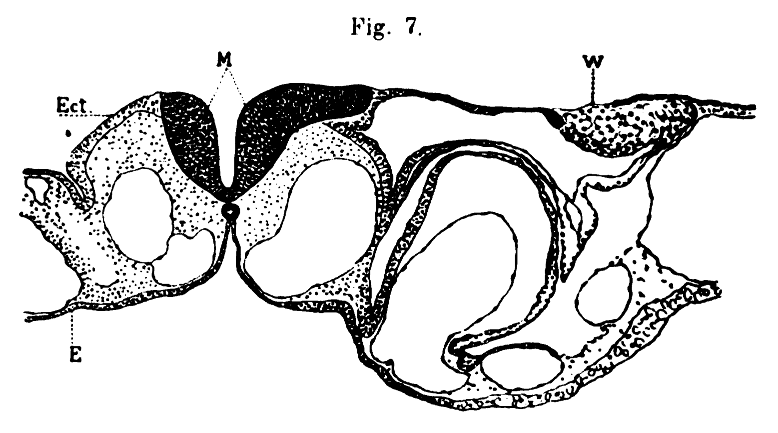
Bei Durchsicht der Schnitte ist zu erkennen, daß der Embryo zunächst mit einer flachen Medullarrinne beginnt, dieselbe bleibt bis hinten offen, wobei die rechte Wand derselben immer höher ist



als die linke, wie dies auf den Textfiguren 7, 8, 9, 10 sichtbar ist.

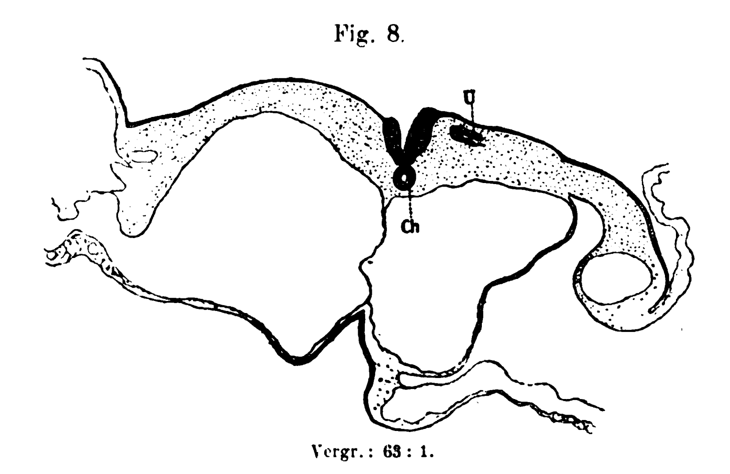
Erst nach 230 Schnitten schließt sich das Medullarrohr und wird zugleich vom Ektoderm überwachsen, siehe Textfigur 11, um nach etwa 16 Schnitten in einen unregelmäßigen Zellhaufen überzugehen (Textfigur 12), der allmählich verschwindet. Entsprechend

Fig. 7.



Vergr.: 87 : 1.

Fig. 8.



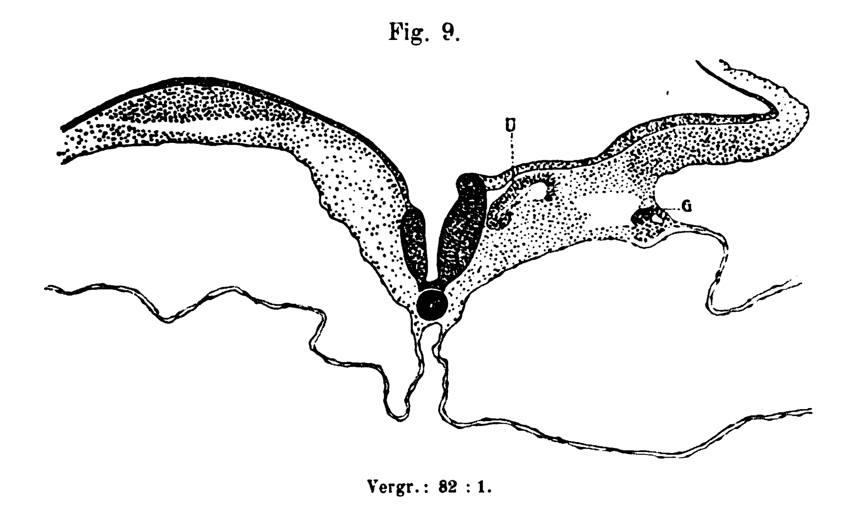
Vergr.: 63 : 1.

der niederen Ausbildungsstufe des Zentralnervensystems fehlt auch jegliche Differenzierung der Sinnesorgane (Augen, Gehörbläschen).

Bemerkenswert ist, daß die Chorda auf 24 Schnitten im vorderen Teile des Embryo ein Lumen zeigt (Textfiguren 7, 8, 9). Was die Urwirbel anbelangt, so fällt es auf, daß dieselben, wie schon erwähnt, nur auf der linken Seite vorhanden sind und hier schon abnorm weit vorne auftreten, während sich auf der rechten Seite beinahe durch den ganzen Rumpf hindurch nur eine ganz leichte Verdichtung des

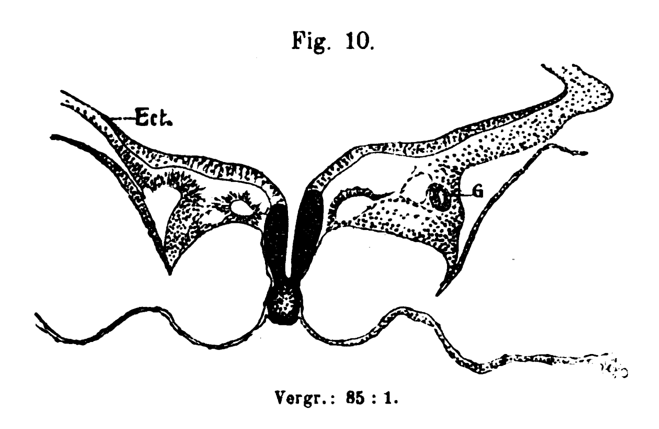
Mesoderms konstatieren läßt. Gleichmäßig mit denen der linken Seite ausgebildete Urwirbel gibt es rechts nur sechs (vgl. Taf. VII, Fig. 3 und Textfigur 10), die jedoch auch nur mangelhaft entwickelt erscheinen. Darm und große Gefäße sind, wie dies aus den Textfiguren hervorgeht, ebenfalls abnorm gestaltet; es finden sich sehr zahlreiche und stark erweiterte Gefäße, das Darmrohr zeigt verschiedene

Fig. 9.



Vergr.: 82 : 1.

Fig. 10.



Vergr.: 85 : 1.

Ausbuchtungen nach oben, wie dies besonders in den Textfiguren 11 und 12 hervortritt; es liegen jedoch diese Veränderungen zu sehr außerhalb des Rahmens des hier zu Besprechenden, als daß ich näher auf sie eingehen könnte.

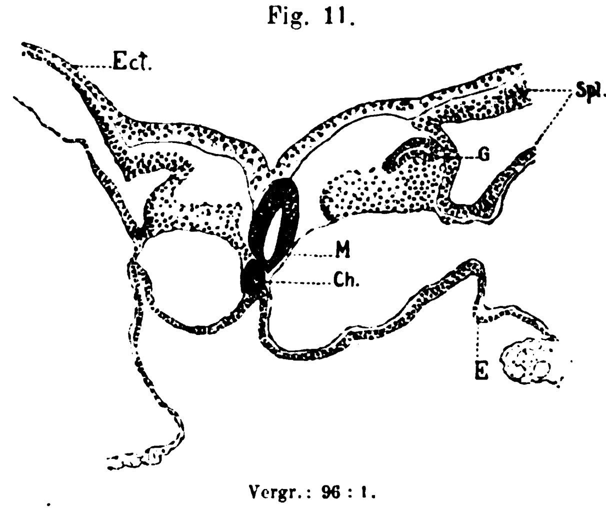
Ich will nur noch kurz eine Zellwucherung *(W)* erwähnen, die in Textfigur 7 dargestellt ist, und zwar ganz rechts oben im Bilde zwischen Ektoderm und Somatopleura, und wahrscheinlich auch von der letzteren ausgehend. Diese Wucherung imponiert förmlich



als ein kleiner embryonaler Tumor, vielleicht eine Reaktion auf den ausgeübten Druck beziehungsweise Zug.

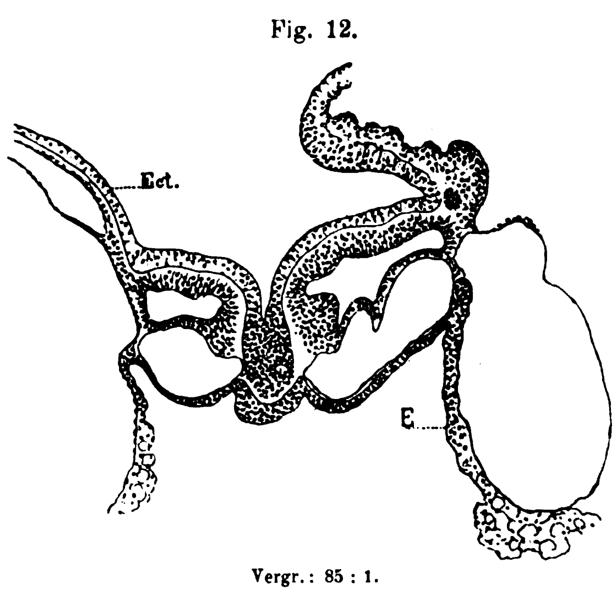
Eine weitere auffallende Erscheinung zeigt sich auf den Textfiguren 9, 10 und 11, nämlich ein epithelialer Gang *(G)* im Mesoderm

Fig. 11.



Vergr.: 96 : 1.

Fig. 12.



Vergr.: 85 : 1.

der rechten Seite, der durch 20 Schnitte zu verfolgen ist und vielleicht als Urnierengang aufgefaßt werden könnte.

Gegenüber einem normal entwickelten Embryo mit 27 Urwirbeln (siehe Atlas von *Duval,* Fig. 509) ist also der besprochene bedeutend in seiner Entwicklung zurückgeblieben. Es fehlen ihm die einem solchen Entwicklungsstadium entsprechenden Augenbläschen und

Linsenanlagen, ferner die Gehörbläschen, des weiteren sind Herz und Darm nicht entsprechend entwickelt. Vor allem ist auffallend die Beschaffenheit des Zentralnervensystems und der Urwirbel. Diese Veränderungen sind zweifellos als Folgen des durch das Deckglas ausgeübten einseitigen Druckes auf die Keimscheibe anzusprechen, durch welchen sowohl die Ausbildung der Urwirbel auf der einen Seite wie auch der Schluß der Medullarrinne im weitaus größten Teile des embryonalen Körpers verhindert und auch die übrigen Veränderungen hervorgerufen wurden.

In noch schärferer Form findet sich diese einseitige Entwicklungsstörung bei dem in Taf. VII, Fig. 4 dargestellten Embryo Prot.-Nr. 25 (Vergrößerung 19 : 1).

Er hat einen abnorm gestalteten Kopf, Augen- und Ohrbläschen sind nicht zu erkennen, ebenso ist das Medullarrohr im vorderen Teile ganz abnorm gebildet.

Was jedoch besonders auffällig ist, ist der Umstand, daß der größte Teil des embryonalen Körpers nur zur Hälfte vorhanden ist. In der Urwirbelregion · lassen sich vorne nur etwa vier Urwirbel beiderseits nachweisen. Dann folgen links 16 Urwirbel und ein hinterer, keine Gliederung in Urwirbel aufweisender Körperabschnitt. Die hier allein vorhandene linke Körperhälfte ist nach links hin verkrümmt. Diese Ausbiegung der linken Körperhälfte entspricht dem Rande des Deckglases, während das Fehlen der rechten Körperhälfte als eine Folge des durch das Deckglas ausgeübten Druckes anzusehen ist. Es ist in diesem Fall durch den Druck des Deckglases, das augenscheinlich mehr rechts auflag und ziemlich weit nach vorne reichte, zu einem direkten Schwund der Embryonalanlage an dieser Stelle gekommen; dagegen wuchs der nicht direkt gedrückte Teil der Embryonalanlage weiter, und zwar den ihm zur Verfügung stehenden Raumverhältnissen entsprechend parallel und eng angeschlossen am Rande des Deckglases.

Wenn auch auf dieser Seite (vgl. Taf. VII, Fig. 4) die Ausbildung der Urwirbel nicht in völlig genauer Weise erfolgte, so ist dennoch eine nahezu normale Körperhälfte gebildet worden, obzwar die gegenseitige nicht zur Entwicklung gelangte. Diese Entwicklungsart ist demnach als eine Selbstdifferenzierung im Sinne *Roux*' zu bezeichnen.

Zwei weitere, sehr schöne Beispiele einer solchen Selbstdifferenzierung sind die in den nächstfolgenden Fig. 5 und 6, Taf. VIII, wiedergegebenen Embryonen.

Der erstere, Prot.-Nr. 47, zeigte einen gut entwickelten, mit Gehirnblasen, Augenblasen, Linsenanlagen und Ohrbläschen versehenen

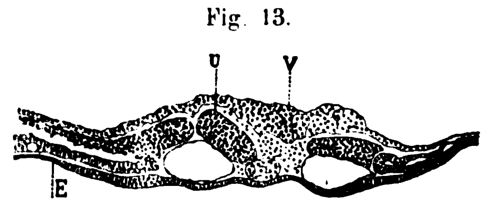


Kopf. Links waren elf Urwirbel zu zählen, rechts zehn. Was in dieser Tafelfigur sofort auffällt, ist, daß der embryonale Körper, soweit er wenigstens in regelmäßiger Weise differenziert ist, plötzlich mitten in der Urwirbelregion aufhört.

Während sein Kopfanteil nahezu, der vorhandene Teil des Rumpfes vollkommen normal erscheint, fehlt ein normales Hinterende und an seiner Stelle findet sich eine ganz unregelmäßige, einem frühen, aber abnorm differenzierten Entwicklungsstadium entsprechende Bildung. Normaler und abnormaler Teil dieses Embryo sind durch eine Grenzzone scharf getrennt, vor welcher der normal gestaltete Teil, anscheinend nach hinten wohl abgegrenzt, aufhört.

Die Untersuchung der Schnittserie ergibt, daß zwei Augenblasen vorhanden sind, links ist auch eine Linse vorhanden, während rechts an der Stelle, wo die Augenblase sich an das Ektoderm anlegt, nur eine Verdickung des letzteren zu erkennen ist. Die beiden seitlichen

Fig. 13.



Vergr.: 102 : 1.

Wände der Zwischenhirnblase sind gerade an ihrem Übergange in den Augenstiel durch ein Blutextravasat, welches bis in das Lumen des Gehirnrohres eindringt, teilweise zerstört. Beide Ohrbläschen sind vorhanden. Das Medullarrohr ist bis nach hinten geschlossen, wird aber immer kleiner und kleiner, um kurz vor der Stelle, an welcher der embryonale Körper (im Flächenbilde) aufhört, ganz zu verschwinden. Von da ab bietet der Embryo das in der Textfigur 13 dargestellte Bild. Das Ektoderm ist dorsal in der Mitte verdickt *(V)*. unterhalb dieser Verdickung findet sich teils lockeres embryonales Bindegewebe, teils schieben sich überschüssige Urwirbel *(U)* ein; dem Entoderm aufliegend findet sich die gut ausgebildete Chorda vor.

Weiter nach hinten verschwinden allmählich diese Gebilde, es sind nur dünne Lagen der drei Keimblätter vorhanden, bis auch diese verschwinden.

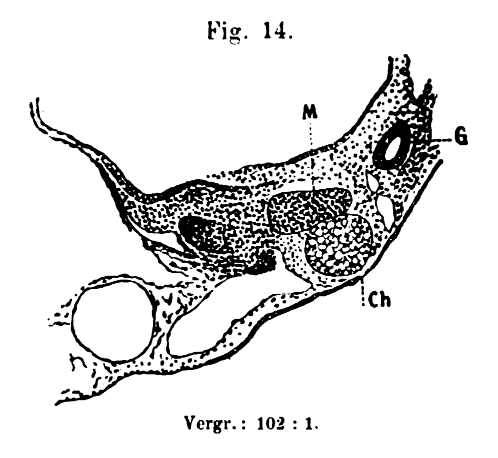
Was nun die Genese dieses Falles betrifft, so ist sie dahin zu erklären, daß nur der hinterste Teil der Embryonalanlage von dem aufgelegten Deckglas gedrückt wurde und demgemäß sich in abnormer



Weise entwickelte. Dagegen verlief die Entwicklung des von dem Deckglase nicht gedrückten vorderen Teiles der Embryonalanlage in nahezu normaler Weise, und wird dadurch bewiesen, daß die Differenzierung des vorderen Embryonalbezirkes nicht von jener des hinteren streng abhängig ist, sondern im wesentlichen selbständig, also als Selbstdifferenzierung erfolgt.

Einen noch schöneren Fall dieser Art stellt der nächste Embryo, Prot.-Nr. 41, vor, der, in derselben Weise wie der vorige behandelt, in seiner Entwicklung aber, wie aus der Fig. 6, Taf. VIII ersichtlich, weiter fortgeschritten war. Der Kopf ist schon abgehoben und auf die Seite gelagert, das Gehirn zeigt die Gliederung in seine, diesem Entwicklungsstadium entsprechenden Abschnitte; Augenblasen mit Linsen sind vorhanden, ebenso die Ohrbläschen. Es sind 16 Urwirbel zählbar und

Fig. 14.



Vergr.: 102 : 1.

die vorderen Extremitäten als Stummel ausgebildet. Dagegen fehlt diesem Embryo das Hinterende vollständig, sein Körper hört — der Stelle, an welcher der vordere Rand des Deckglases lag, entsprechend — plötzlich und wohl abgerundet auf. — Die Schnittserie ergab im vorderen Abschnitt, entsprechend den Verhältnissen am Flächenbilde, vollkommen normale Verhältnisse; an der Abschnürungsstelle wies der Embryo einen ähnlichen Bau auf wie der frühere: das Medullarrohr wurde nämlich an dieser Stelle sehr schnell kleiner und überging in eine kompakte Zellmasse, welche in der Textfigur 14 über der auffällig großen Chorda zu sehen ist.

Eine regelmäßige Gliederung des Mesoderms ist hier nicht mehr nachzuweisen. Auf der rechten Seite ist ein epithelialer Gang, wahrscheinlich der Urnierengang sichtbar. Im übrigen ist auch schon die allgemeine Form des Schnittbildes eine der Norm gegenüber wesentlich veränderte. Die im Schnittbilde der Textfigur 14 sichtbaren Ge-



bilde übergehen weiterhin in einen nicht weiter differenzierten Zellhaufen, der dann rasch schwindet.

In diesem Falle wurde also durch das aufgelegte Deckglas die Ausbildung der hinteren Rumpfhälfte nicht nur wie im früheren Falle wesentlich behindert, sondern gänzlich unterdrückt. Trotzdem differenzierte sich der vordere Teil der Embryonalanlage in ganz normaler Weise weiter und erreichte sogar ein relativ hohes Entwicklungsstadium. Dieser Fall spricht also noch viel schlagender als der vorher geschilderte für das hochgradige Selbstdifferenzierungsvermögen des vorderen Embryonalbezirkes, wenigstens von jenem Stadium ab, in welchem in diesen Fällen die entwicklungshemmende Ursache auf den hinteren Abschnitt der Embryonalanlage zu wirken begann. —

In anderer Weise sehen wir an den Embryonen, die die Tafelfiguren 7, 9, 10 und 11 darstellen, die Folgen des durch das Deckglas ausgeübten Druckes ausgeprägt; die verschiedene Form und Größe der Defekte, welche dieselben zeigen, ist durch die verschiedene Form und Größe des betreffenden aufgelegten Deckglases bedingt.

Der Embryo Prot.-Nr. 39 (Taf. VIII, Fig. 7) zeigt im Flächenbilde einen nahezu normalen Kopf mit Gehirnblasen, Augen- und Gehörbläschen. Der Rumpf ist nur zum Teil vorhanden, er enthält links 15—16 Urwirbel und hört dann plötzlich und unvermittelt auf, und zwar am Vorderende eines annähernd herzförmigen Loches der Keimscheibe, welches durch das Deckglas hervorgerufen wurde. Die Wachstumsrichtung des Embryo erfolgte, wie ohne weiteres ersichtlich, in Anpassung an das durch das Deckglas ausgeübte Hindernis; der hintere Abschnitt des vorhandenen Rumpfstückes biegt am Vorderrande des Loches der Keimscheibe scharf nach links um und auch der übrige Embryonalkörper ist dementsprechend auf die Gegenseite hin verkrümmt, das Hinterende des Körpers ist nicht zur Entwicklung gekommen, und nur an der linken Seite des Gefäßhofdefektes findet sich, getrennt von dem übrigen Embryonalkörper, ein rudimentärer Rest des Hinterendes.

In den Serienschnitten erscheint das Hirnrohr geschlossen, enthält jedoch in seinem Lumen Blut und stellenweise ist seine Wand und seine Umgebung ebenfalls durch Blut infiltriert. An den infiltrierten Stellen ist das Rohr ventralwärts auf eine kleine Strecke weit offen. Augenblasen und ihnen — als Linsenanlagen — entsprechende Ektodermverdickungen sind deutlich zu erkennen. Weiterhin erscheint das Medullarrohr auf dem Querschnitte länglichoval, es ist



geschlossen, sein Lumen mit Blut erfüllt. Diese Infiltration läßt sich bis in die Gegend der Gehörbläschen verfolgen, woselbst abermals die untere Wand durch die Blutung zerstört erscheint, und zwar auf zirka 40 Schnitten. Dann nimmt das Rohr normale Gestalt an und behält sie bei, bis es am Vorderrande des Keimscheibendefektes in eine solide Zellmasse übergeht und aufhört. Darmrohr, Gefäße, Urwirbel und Seitenplatten sind normal ausgebildet. Am rechten vorderen Rande des Loches in der Keimscheibe lassen sich nur dünne, nicht weiter differenzierte Lagen der drei Keimblätter nachweisen, aber ziemlich weit verfolgen, während sie auf der linken Seite rasch verschwinden. Dagegen findet sich im Bereiche der erwähnten rudimentären Reste des Hinterendes ein deutliches Medullarrohr mit auf zirka sechs Schnitten normaler Gestalt, sowie eine Chorda und Urwirbel auf der dem Loche in der Keimscheibe abgekehrten Seite. Alle diese Gebilde gehen nach kurzer Zeit wieder in eine unregelmäßige Zellmasse über und verschwinden rasch.

Ein ganz ähnliches Verhalten, nur mit etwas besserer Ausbildung des Hinterendes, zeigt der Embryo in Taf. IX, Fig. 9. In diesem Falle (Prot.-Nr. 72) war ein Deckglas der Quere nach über die Embryonalanlage gelegt und einen Tag liegen gelassen worden.

Die Betrachtung der ganzen Keimscheibe (Taf. IX, Fig. 9) lehrt, daß der Embryo einen abnorm ausgebildeten Kopf, ein Auge auf der rechten Seite, beide Gehörbläschen und eine Herzanlage besitzt. Der Rumpf läßt zwei Teile unterscheiden, die gegeneinander in einen nach rechts zu offenen Winkel gestellt sind. Der hintere dieser beiden Teile verläuft parallel dem Vorderrande des in der Keimscheibe befindlichen länglichovalen Loches, wie überhaupt die Rumpfkrümmung wieder, wie im früheren Falle, von dem durch das Deckglas ausgeübten Wachstumswiderstande ausgelöst wurde. Wie früher so hört auch hier der Rumpf an dem vorderen Rande des Keimscheibendefektes plötzlich und unvermittelt auf. An den beiden Seiten des Loches lassen sich dichtere, aber nicht weiter differenzierte Zellmassen erkennen. Von dem Hinterende ist in der linken hinteren Umrandung des Loches ein in der Figur sichtbarer Rest vorhanden, der, annähernd normal gebildet, im Verhältnisse zum übrigen Körper aber zu klein erscheint. Am vorderen Rumpfabschnitt lassen sich rechts 14, links 7 Urwirbel nachweisen, an dem rudimentären Hinterende links 10 und rechts 6.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß der Kopf ziemlich stark mit Blut infiltriert war. Rechts war eine Augenblase mit einer Linsengrube vorhanden, links fand sich neben jener bloß eine Ektoderm-



verdickung als erste Linsenanlage vor. Die Blutinfiltration reichte wiederum bis in die Region der Gehörbläschen und bis dorthin waren infolgedessen die Bauverhältnisse des Kopfes abnormal. Von da ab traten normale Bauverhältnisse ein, allerdings durch die Verkrümmung des Rumpfes entsprechend modifiziert. Das Medullarrohr endete am Hinterende des normal beschaffenen vorderen Rumpfabschnittes blind. Am vorderen Rande des Loches hörte dieser letztere beinahe ganz auf und verlor sich in die zwei, längs der Umrandung des Loches verlaufenden, nicht weiter differenzierten Zellhaufen. Der Zellhaufen links ging allmählich in das erwähnte rudimentäre Hinterende über. Es zeigte sich hier zunächst ein geschlossenes Medullarrohr, dann traten unter und neben demselben Chorda, Urwirbel und Seitenplatten hervor. Weiter nach hinten ging alles in einen kompakten Zellhaufen über, der allmählich verschwand.

Betrachten wir nunmehr den Bau des Embryo mit Rücksicht auf die an ihm vorhandene Läsion, so läßt sich das Fehlen eines Teiles des embryonalen Körpers als ein direkt durch den Druck des Deckglases bewirkter Effekt hinstellen. Der vor dieser Druckstelle befindliche Körperabschnitt weist nun einen nahezu normalen, nur in seiner Wachstumsrichtung beeinträchtigten Rumpf, aber einen abnorm gebildeten Kopf auf. Diese Abnormität ist entweder darauf zurückzuführen, daß die durch das aufliegende Deckglas stark gespannte Membrana vitellina auf den den Dotter mehr als der Rumpf überragenden Kopf drückte, oder sie ist auf die in dem Kopfe vorfindliche Blutinfiltration zu beziehen. Wiewohl nun die Mitte des embryonalen Rumpfabschnittes fehlt, hat sich dennoch ein Hinterende entwickelt, und zwar deshalb, weil der ihm entsprechende Teil der Embryonalanlage außerhalb der Drucksphäre des Deckglases lag. Zwar nicht ganz normal differenziert, spricht diese Ausbildung immerhin dafür, daß die Differenzierung des Hinterendes auch ohne Vorhandensein beziehungsweise ohne Zusammenhang mit dem vorderen Rumpfanteile wenigstens bis zu einem gewissen Grade erfolgen kann, daß also auch hier bis zu einem bestimmten Maße Selbstdifferenzierung besteht.

Im Prinzip ähnliche Verhältnisse weist auch der Embryo Prot.-Nr. 37 (Taf. IX, Fig. 11) auf, dessen Hinderende ebenfalls mangelhaft ausgebildet erscheint.

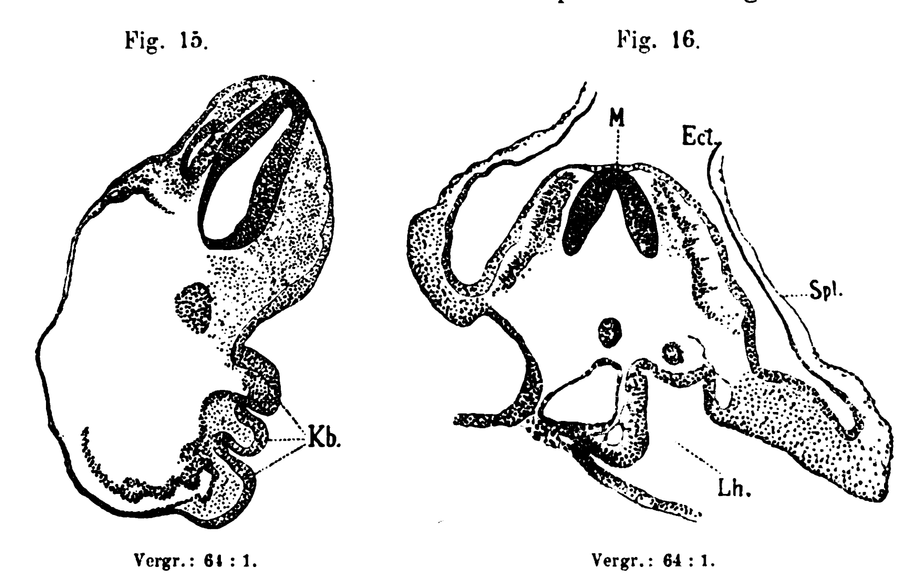
Derselbe zeigt gleichfalls einen ganz abnormal entwickelten Kopf mit Augen- und Ohrbläschen und abnorm ausgebildeten Kiemenspalten. Im übrigen zeigt die Figur, daß die Umrisse der einzelnen Teile des Embryonalkörpers sehr unscharf ausgeprägt waren. Auch



hier zeigt sich wieder eine Verkrümmung des Rumpfstückes, verursacht durch das aufliegende Deckglas, durch dessen Druckwirkung auch ein Loch in der Keimscheibe entstand. Am Vorderende dieses Loches läßt sich auch hier eine dichtere Zellmasse als Fortsetzung des Rumpfes eine Strecke weit verfolgen.

Aus den Schnittserien ist zu entnehmen, daß das Vorderende des Kopfes von einer unregelmäßigen Zellmasse gebildet wird, in der eine deutliche Abgrenzung des Medullarrohres nicht möglich ist. Dieses läßt sich erst in den späteren Schnitten, allerdings in abnormer Form, nachweisen und stellt dann einen Schlitz dar, dessen untere Wand fehlt und dessen Lumen von einem Blutinfiltrate eingenommen ist. Die Bauverhältnisse des Kopfes sind infolgedessen ab-

Fig. 15. Fig. 16.



Vergr.: 64 : 1. Vergr.: 64 : 1.

norm. Auf der einen Seite läßt sich eine Linsengrube von nicht ganz normaler Gestalt nachweisen. Die Augenblase dieser Seite scheint durch Blutinfiltration zerstört worden zu sein. Auf der anderen Seite findet sich ein Bläschen und eine ektodermale Verdickung, wahrscheinlich Augenblase und Linsenanlage. Weiter rückwärts treten etwas normalere Verhältnisse am Medullarrohr auf, wie dies Textfigur 15 zeigt. Links von dem Medullarrohre sind hier bereits Urwirbel sichtbar. Die Figur, die einen Schiefschnitt darstellt, zeigt ferner hier eine Reihe von Kiemenbogen *(Kb.)*. Der ganze untere Körperabschnitt des Embryo ist hier wieder von einer Blutinfiltration eingenommen — diese Stelle ist in der Figur leer gelassen. In dieser Gestalt präsentiert sich das Medullarrohr auf etwa 50 Schnitten, dann ist die ventrale Wand desselben durch Blutinfiltration zerstört, welchen

Zustand Textfigur 16 zeigt, in welcher die leer gelassene Stelle dem Blutinfiltrate entspricht. In der Mitte desselben ist die stark veränderte Chorda noch zu erkennen. Das Medullarrohr ist hier nach unten geöffnet, zu beiden Seiten sind Urwirbel sichtbar; ventralwärts findet sich ein geschlossenes, mit einer dünnen Epithellage umhülltes Darmrohr. Auf der rechten Seite liegt hier über der dorsalen Wand der Leibeshöhle *(Lh.)* ein epithelialer Gang, offenbar der rechte Urnierengang. In weiterer Folge nimmt das Blutinfiltrat immer größere Dimensionen an, bis sich endlich in ihm die Gewebe des Embryo ganz verlieren.

Es ist also auch hier durch den Druck des Deckglases eine Lücke in der Keimscheibe entstanden und die Entwicklung des Hinterendes des Embryo verhindert worden; das Blutinfiltrat, das sich am Hinterende des Körpers findet und durch die ganze Anlage sich bis zum Kopfe fortsetzt, ist wohl ebenfalls in direkten Zusammenhang mit dem Drucke durch das Deckglas zu bringen.

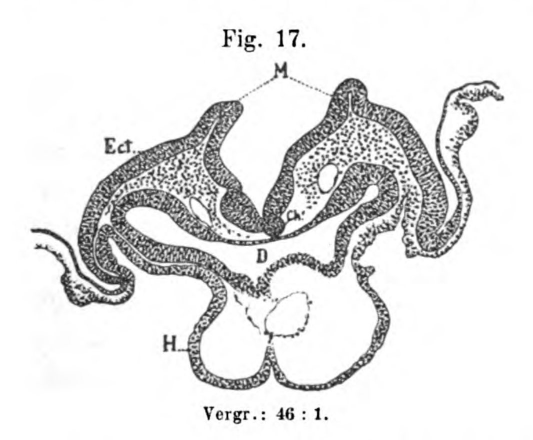
Solche Blutaustritte wurden, wie aus den nachfolgenden Beschreibungen hervorgehen wird, wiederholt beobachtet, und sie bildeten oft die direkte zerstörende Ursache von Teilen des embryonalen Körpers. Es handelt sich hierbei wohl meist um eine Folge einer durch das Auflegen des Deckglases bewirkten Zerreißung von Gefäßanlagen, und hatte diese Zerreißung entweder an der betreffenden Stelle stattgefunden oder aber es war das Blut von einer entfernter gelegenen Stelle entweder im Zentralkanal des Medullarrohres weiter vorgedrungen, dabei oft die Wand des Medullarrohres durchtränkend und zerstörend, oder aber das Blut war in den Schichten des Mesoderms weiter vorgerückt.

Der Embryo Prot.-Nr. 9 ist, wie aus Taf. IX, Fig. 10 zu ersehen ist, ziemlich unregelmäßig gestaltet; es zeigt vor allem der Kopf nicht die gewöhnliche Form, von den Augen- und Ohrbläschen ist nichts zu sehen, ebensowenig ist weiter hinten eine Herzanlage deutlich zu erkennen. Das Medullarrohr scheint von vorne bis hinten offen zu sein und gehen dessen Wülste rückwärts auseinander, woselbst am Beginne des in der Keimscheibe vorfindlichen Loches der Körper des Embryo unvermittelt aufhört.

Bei Durchsicht der Schnitte zeigt sich tatsächlich schon in der ganz unregelmäßig gestalteten Kopfregion das Medullarrohr nach oben zu offen und mit ausgetretenen Blutkörperchen angefüllt. Dieser Zustand ist an den ersten 22 Schnitten zu erkennen. Auf den folgenden 24 Schnitten erweist sich das Medullarrohr als geschlossen. Ohrbläschen und Linsenanlagen fehlen und finden sich nur an der Basis des Hirnrohres Ausstülpungen nach beiden Seiten hin, als An-

deutungen von Anlagen der Augenblasen. In dem folgenden Körperabschnitte des Embryo weichen die Wände des Medullarrohres neuerdings dorsal auseinander, wobei sich diese dorsale Öffnung stetig vergrößert, so daß nach etwa 25 Schnitten ein Bild resultiert, wie dies Textfigur 17 zeigt; das Medullarrohr *(M)* ist weit offen und geht

Fig. 17.

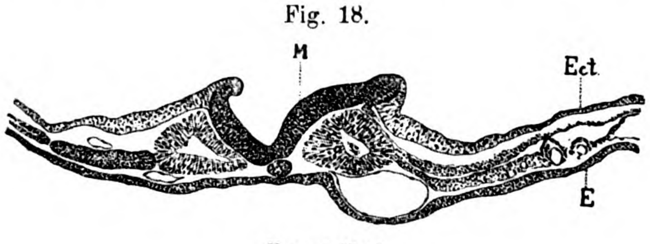


Vergr.: 46 : 1.

seine Wand unter Faltenbildung kontinuierlich in das ungewöhnlich hohe Ektoderm über; unter dem Medullarrohr liegt die Chorda, unter dieser der Darm *(D)*, der hier normal ausgebildet erscheint, und darunter das Herz.

Weiter rückwärts flacht sich nun der in der Figur rechts liegende Teil der Medullarwand immer mehr ab (siehe Textfigur 18). Die

Fig. 18.



Vergr.: 46 : 1.

Medullaranlage erscheint dann noch mehr ausgebreitet. Unterhalb derselben finden sich beiderseits gut ausgebildete Urwirbel. Die Chorda erscheint, wie schon auf den früheren Figuren, ein wenig nach rechts verschoben, das Ektoderm nicht ganz regelmäßig verlaufend. Die Figur entspricht dem 15. Schnitt hinter der vorderen Darmpforte. Von da an flacht sich die Medullarrinne und der ganze Embryonalkörper immer mehr ab, bis er vor dem Loche in der Keimscheibe rasch verschwindet.

Es ist also auch in diesem Falle durch den Druck des auf der Embryonalanlage lastenden Deckglases ein Defekt im Bereiche der Keimscheibe und des Hinterendes des Embryo entstanden, weiter ist wohl zweifellos die im hinteren Abschnitte des Embryonalkörpers vorfindliche Myeloschisis auf den Druck des Deckglases zurückzuführen. Wie die Öffnung des Hirnrohres am Vorderkopf zu deuten ist, ist zweifelhaft, sie ist wahrscheinlich, ebenso wie in früheren Fällen die Mißbildung des Kopfes, auf den als eine Fortleitung des Deckglasdruckes erscheinenden Druck der Membrana vitellina zurückzuführen, also als eine durch den Druck herbeigeführte Hemmung zu bezeichnen. Wie auch in anderen Fällen hat dieser Druck hier Blutaustritte und Durchsetzung verschiedener Teile des embryonalen Körpers mit Blut zur Folge gehabt.

Allen diesen vier Embryonen ist gemeinschaftlich, daß sich bei ihnen infolge des Druckes des Deckglases ein Loch in der Keimscheibe ausbildete, wobei ein Teil der Embryonalanlage zugrunde ging. Bei den Embryonen Prot.-Nr. 39 und 72 (Taf. VIII und IX, Fig. 7 und 9) entwickelte sich hierbei der rückwärtige Körperabschnitt ohne normalen Zusammenhang mit dem übrigen Körper weiter, beim Embryo Prot.-Nr. 37 (Taf. IX, Fig. 11) wurde dabei die Entwicklung des Hinterendes überhaupt unterdrückt, ebenso beim Embryo Prot.-Nr. 9 (Taf. IX, Fig. 10), in welch letzterem Falle es außerdem noch zur Bildung einer Myeloschisis kam.

Eine gewisse Ähnlichkeit in ihrem Verhalten zeigen die beiden Embryonen Prot.-Nr. 48 und 44 (Taf. VIII und IX, Fig. 8 und 12) miteinander.

Auf den Embryo Prot.-Nr. 48 war ein langes, schmales Deckgläschen aufgelegt worden.

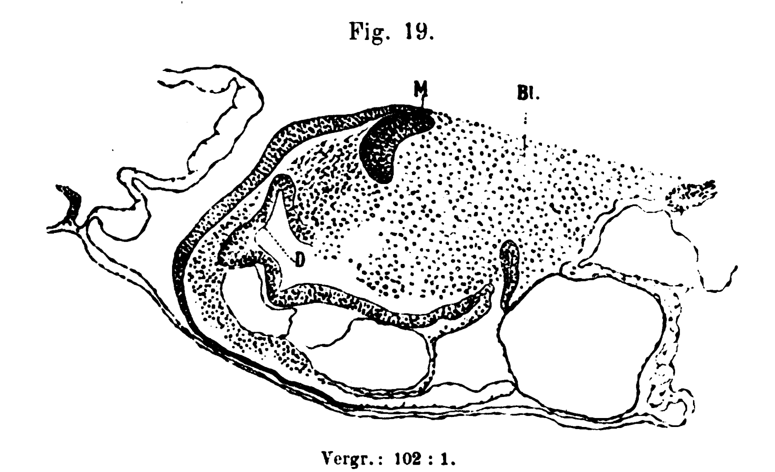
Der Embryo zeigt, als ganzes gesehen, einen unregelmäßig gebauten Kopf mit einer Augenblase rechts, während die linke Hälfte des Kopfes keine deutliche Differenzierung aufweist. Rechts sind am Rumpfe acht Urwirbel deutlich zu erkennen, links deren nur vier. Das Medullarrohr verläuft nicht ganz geradlinig, wird rückwärts immer undeutlicher und geht schließlich in zwei nach hinten divergierende Wülste über, die auch zugleich das Ende des Embryonalkörpers überhaupt darstellen.

Die Schnittserie ergibt, daß das Hirnrohr ganz unregelmäßig gestaltet und von Blut durchtränkt ist. Rechterseits ist eine Augenblase und eine ihr entsprechende ektodermale Verdickung als erste Linsenanlage vorhanden, während sich links nur eine rudimentär entwickelte Augenblase vorfindet.



Weiter rückwärts zeigt sich, wie in Textfigur 19 ersichtlich. daß die rechte Hälfte des Embryonalkörpers ganz von ausgetretenen und in Zerfall begriffenen Blutkörperchen *(Bl.)* durchsetzt ist, während auf der anderen Seite die Wand des Medullarrohres *(M)* vorhanden ist, Ektoderm und Mesoderm gut ausgebildet und auch ein entsprechender Teil der dorsalen sowie die ventrale Wand des

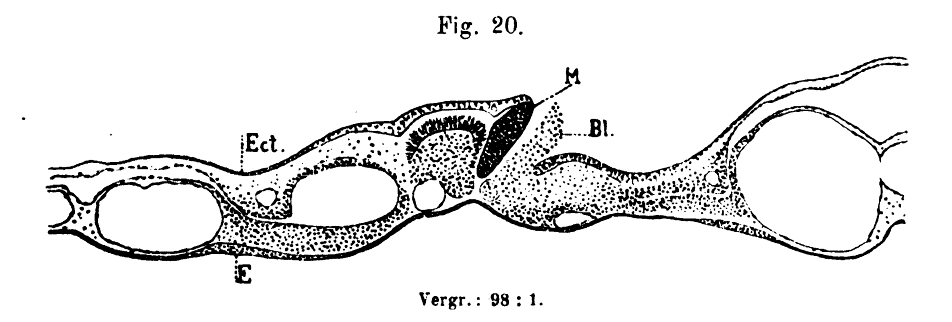
Fig. 19.



Vergr.: 102 : 1.

Darmes nachweisbar sind. Dieser Zustand, daß die rechte Hälfte wohl erhalten, die linke aber durch Blutinfiltration zerstört ist, läßt sich bis weit in den Rumpf hinein verfolgen, wie dies in Textfigur 20 zu

Fig. 20.



Vergr.: 98 : 1.

ersehen ist. Hier ist die linke Medullarwand gut ausgebildet, darunter finden sich die Chorda, Urwirbel und Gefäße. Auf der anderen Seite fehlt die Medullarwand, an ihrer Stelle findet sich ein Blutinfiltrat *(Bl.)*. Seitlich von diesem beginnt das Ektoderm, und zwar mit einer leichten Verdickung. Das Mesoderm dieser Seite ist nicht regelmäßig differenziert. Etwas weiter nach hinten verschwindet das Blutinfiltrat und es tritt dann auch die andere Wand des Medullarrohres auf, dasselbe bleibt jedoch bis zum Schlusse offen

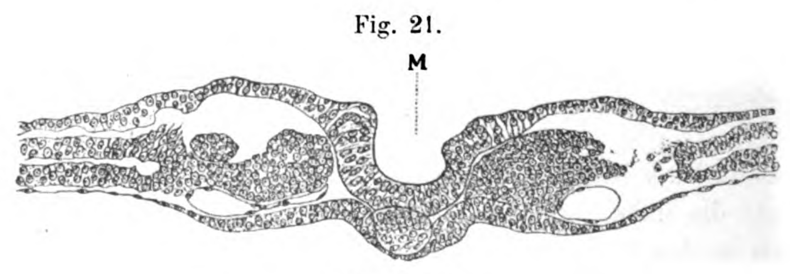
und geht schließlich in eine tiefe, breite Rinne, die in Textfigur 21 dargestellt ist *(M)*, über. Von dieser Region an bieten übrigens die Schnitte — bis auf die offene Medullarrinne — ein ziemlich normales Bild.

Weiter nach hinten flacht sich die Medullarrinne immer mehr und mehr ab und es geht die ganze Embryonalanlage schließlich in zwei unregelmäßige Zellwülste über, die sich noch eine Strecke weit verfolgen lassen.

Was den übrigen Bau des Rumpfes betrifft, wäre noch besonders hervorzuheben, daß Urwirbel und Seitenplatten rechts gut ausgebildet, links dagegen nur verkümmert (siehe Textfiguren) vorhanden sind, wie auch die linke Wand des Medullarrohres auf eine weite Strecke nicht vorhanden war.

Auch in diesem Falle fehlt dem Embryo das Hinterende, zweifellos infolge des durch das Deckglas ausgeübten Druckes. Da aber das

Fig. 21.



Vergr.: 216 : 1.

Deckglas auch dem vorderen Teile des Embryo auflag, so ist auch dieser in seiner Entwicklung zurückgeblieben und ist weiters der Gegensatz zwischen den beiden Körperhälften, der sich in der ungleichmäßigen Entwicklung derselben ausspricht, augenscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Deckglas nicht genau in der Mitte lag, wodurch die eine Hälfte mehr geschädigt wurde als die andere.

Bei dem Falle Prot.-Nr. 44 (Taf. IX, Fig. 12) war ebenfalls ein langes, schmales Deckglas über die ganze Embryonalanlage gelegt worden.

Er zeigt einen ganz rudimentär entwickelten Kopf, an dem weder Augen- noch Ohrenanlagen zu erkennen sind; eine Herzanlage ist vorhanden. Am Rumpfe sind beiderseits zehn Urwirbel ausgebildet. Das Medullarrohr, das am Kopfe nicht deutlich zu erkennen ist, macht am Rumpfe einige Krümmungen durch, um dann rückwärts in eine von den drei Zellmassen überzugehen, welche das Hinterende des Embryo bilden.

Der Kopfanteil dieses Embryo ist, wie die Schnitte zeigen, durch eine unregelmäßige Zellmasse gebildet. In dieser sind nur das Darmrohr und die Gefäße kenntlich und erst ungefähr am 80. Schnitte erscheinen die rechte Wand des Medullarrohres sowie die Chorda (vgl. Textfigur 22). In weiterer Folge erscheint auch die andere Wand,

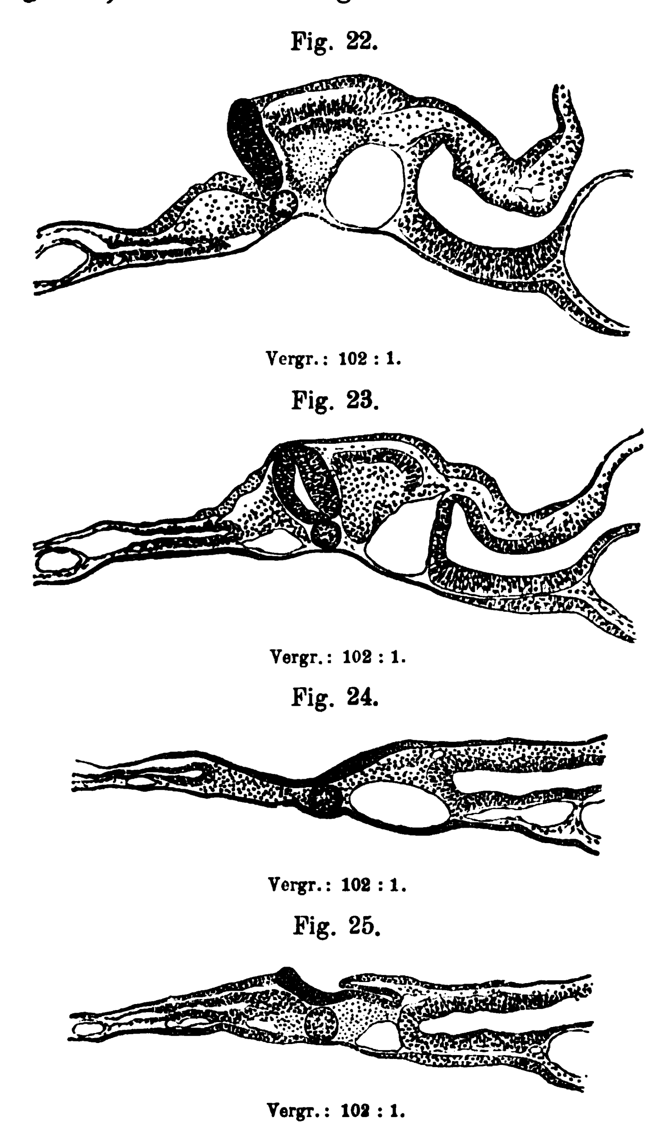


Fig. 22.

Vergr.: 102 : 1.

Fig. 23.

Vergr.: 102 : 1.

Fig. 24.

Vergr.: 102 : 1.

Fig. 25.

Vergr.: 102 : 1.

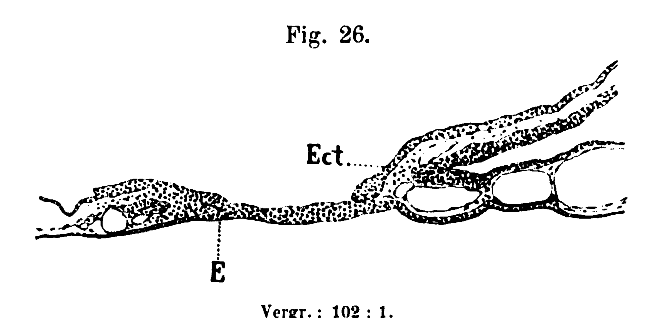
bis sich dann nach etwa 50 Schnitten ein völlig geschlossenes Medullarrohr erkennen läßt, wie die Textfigur 23 zeigt. An dieser ist ebenso wie an Textfigur 22 deutlich zu ersehen, daß die rechte Seite normal ausgebildet ist, während die Organe auf der Gegenseite nur in rudimentärer Form vorhanden sind. Das Medullarrohr bleibt dann noch auf etwa 30 Schnitten geschlossen,



worauf es sich dorsal öffnet und zu einer flachen Rinne umgestaltet (Textfiguren 24 und 25). Der Gegensatz in der verschiedenen Ausbildung der beiden Hälften des Embryonalkörpers bleibt auch, wie die Figuren zeigen, in dieser Region des Körpers erhalten. In der der Textfigur 25 entsprechenden Region wies die flache Medullarrinne ein eigentümliches Verhalten auf. Hier erscheint im Gegensatze zu den übrigen Stellen die linke Wand dicker als die rechte; diese letztere dagegen ist nach rechts hin ausgefaltet und umsäumt auf diese Weise eine kleine Bucht, welche die Medullarrinne vergrößert. Ein Befund, wie ihn in ähnlicher Weise, nur in größerer Ausdehnung, *Lebedeff* und andere bei Hühnerembryonen machten, indem sie mehrfache derartige Ausstülpungen an der Medullarrinne nachweisen konnten.

Nach hinten zu verschwindet dann die Medullarrinne allmählich, so daß nur die in Textfigur 26 sichtbare Abflachung des Ekto-

Fig. 26.



Vergr.: 102 : 1.

derms übrig bleibt, welcher eine Verdickung des Entoderms entspricht. Auch die übrigen Bestandteile des Embryonalkörpers schwinden allmählich, wie schon in dieser Figur zu erkennen.

In diesem Falle ist also entsprechend dem ausgeübten Drucke die ganze Embryonalanlage, ganz besonders aber ihr hinterer Abschnitt in der Entwicklung beeinträchtigt worden. Aus dem Umstande ferner, daß die eine Hälfte des Embryo der anderen gegenüber rudimentär entwickelt ist, dürfen wir schließen, daß der ausgeübte Druck zwar (in der Längendimension) die ganze Anlage, aber (der Breitendimension nach) vorwiegend oder nur die eine Hälfte betraf.

Es zeigen demnach die beiden Embryonen Prot.-Nr. 48 und 44 (Taf. VIII und IX, Fig. 8 und 12) tatsächlich sowohl im Flächenbilde als auch in ihrem mikroskopischen Aufbaue insoferne eine Übereinstimmung, als bei beiden eine Seite und der Kopf sehr rudimentär entwickelt sind und außerdem bei beiden sich eine Hemmungsbildung — nämlich eine weit offene Medullarrinne — findet beziehungsweise, soweit ein geschlossenes Medullar-

rohr vorhanden ist, die eine Hälfte schwächer entwickelt ist als die andere.

Außer diesen in den Tafelfiguren dargestellten Embryonen gehören in diese Kategorie noch eine weitere Anzahl solcher, von denen vor allen zu nennen wären Prot.-Nr. 45 und 75.

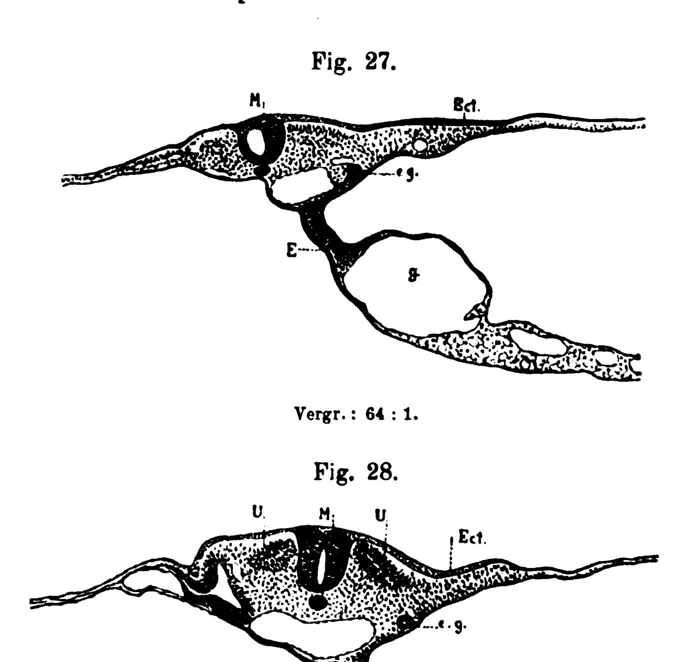
Der Embryo Prot.-Nr. 45 zeigte im Flächenbilde eine normale Gestalt; am Kopfe waren Augenblasen zu erkennen, die Herzanlage war normal ausgebildet und am Rumpfe, der ebenfalls der Norm entsprechend entwickelt war, konnten beiderseits 23 Urwirbel gezählt werden.

Bei der Durchsicht der Schnittserien fiel zunächst auf, daß die (im Bilde) linke Hälfte des Kopfes von einer Blutinfiltration eingenommen war, welche die Augenblase und Linsenanlage dieser Seite, von denen in den ersten Schnitten Teile zu erkennen waren, zum größten Teile zerstört hatte. Auf der anderen war eine solche ebenso wie eine Linsengrube vorhanden. Vom Hirnrohr, das vorne geschlossen und von normaler Gestalt war, zeigte sich die linke Wand eine kurze Strecke hinter der Gegend der Augenblasen ebenfalls durch die Blutung zerstört. Auf eine kurze Strecke war dann in der weiteren Folge auch der ventrale Teil der rechten Medullarwand sowie die früher bereits sichtbar gewesene Chorda in den Bereich der Blutung einbezogen. Diese letztere griff immer weiter um sich, so daß im weiteren Verlaufe gar nichts mehr vom Medullarrohr zu erkennen war, sondern diese Gegend von einem unregelmäßigen Zellstreifen eingenommen war; dabei zeigte sich aber auch bereits eine Asymmetrie in der Entwicklung der ganzen Anlage, indem zunächst das Herz mehr nach rechts verlagert und nach links von der Mittellinie überhaupt kein geformtes Mesoderm mehr zu erkennen war, während rechts Gefäße, Seitenplatten, Urwirbel und auch ein epithelialer Gang (*eg.*, Textfigur 27) — wahrscheinlich der Urnierengang — entwickelt waren. Dieses Mißverhältnis in der Entwicklung der beiden Hälften des Embryonalkörpers setzte sich nach hinten zu fort und läßt sich auch noch in jener Körperregion nachweisen, in welcher, und zwar vom 60. Schnitte hinter der vorderen Darmpforte an, wieder ein geschlossenes Medullarrohr auftritt, wie es die Textfigur 27 zeigt. In dieser tritt das Mißverhältnis zwischen den beiden Hälften des Embryonalkörpers sehr deutlich hervor; die Wand des Medullarrohres ist links ebenfalls schwächer entwickelt als rechts; die rudimentäre Entwicklung der mesodermalen Elemente der linken Seite bedingt es hier, daß sich Ekto- und Entoderm bedeutend nähern und das letztere infolgedessen einen abnormen asymmetrischen Verlauf aufweist.



Weiter rückwärts treten dann auch auf der linken Rumpfhälfte geformte Elemente des Mesoderms auf, doch stehen dieselben stets denen der rechten Seite in der Entwicklung nach (vgl. Textfigur 28). Das Medullarrohr zeigt hier auf einer ganzen Reihe von Schnitten dorsal eine Abplattung, wie wenn es breitgedrückt worden wäre. Diese Verhältnisse bleiben in der ganzen vorderen Hälfte des Rumpfes des Embryo bestehen, wobei das Medullarrohr nach rückwärts zu sich noch etwas mehr abplattet. Dann tritt allmählich ein symmetri-

Fig. 27.



Vergr.: 64 : 1.

Fig. 28.

Vergr.: 64 : 1.

scher Aufbau des Embryonalkörpers auf und die letzten 200 Schnitte zeigen keine Abweichung von der Norm.

Es zeigt dieser Embryo ähnlich den in den Tafelfiguren 8 und 12 dargestellten Embryonen Prot.-Nr. 48 und 44 eine einseitige, teilweise Verkümmerung, die auf den nicht genau median einwirkenden Druck des Deckglases zurückzuführen ist.

Beim Embryo Prot.-Nr. 75 war das Deckglas am Hinterende, parallel zur Längsachse, beiläufig in der Mitte, aufgelegt worden. Dort, wo dasselbe auflag, war eine Einbuchtung des Gefäßhofrandes zu erkennen.

Im Flächenbilde wiesen Kopf und Rumpf des Embryo normale Verhältnisse auf. Nur das kaudale Ende des letzteren war abnorm entwickelt, und zwar nur rudimentär ausgebildet und von blasser Farbe. Auf jeder der beiden Rumpfseiten waren 21 Urwirbel vorhanden.

Auch die Durchsicht der Schnitte ergab in der Region des Kopfes und in dem anschließenden größeren Teile des Rumpfes normale Verhältnisse. Erst vom 350. Schnitte an wird die (in der Zeichnung) rechte Wand des Medullarrohres dünner als die der Gegenseite, um hierauf allmählich zu verschwinden; an ihre Stelle tritt dann ein unregelmäßiger Zellhaufen, der zunächst noch die Form der Medullar-

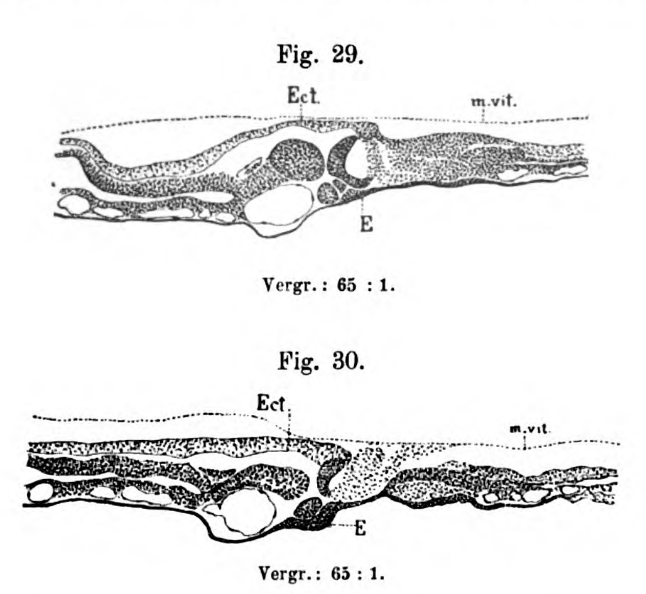


Fig. 29.

Vergr.: 65 : 1.

Fig. 30.

Vergr.: 65 : 1.

wand beibehält (siehe Textfigur 29), bald jedoch ohne Grenze in das umgebende Mesoderm übergeht (siehe Textfigur 30). Auf der Seite, auf welcher das Medullarrohr zunächst schwindet, fehlen auch deutlich ausgebildete Urwirbel, wie überhaupt diese Seite gegenüber der anderen stark verkümmert erscheint. Die Chorda ist ferner nicht genau in der Medianlinie gelegen und das Entoderm in ihrer Nähe abnorm gestaltet. In der weiteren Folge schwindet auch die andere Wand des Medullarrohres nach und nach. Der Körper des Embryo setzt sich dann noch eine Strecke weit in Form einer von Ekto- und Entoderm umhüllten, fast nur aus mesodermalen Elementen bestehenden Zellmasse fort, bis er allmählich verschwindet. An allen diesen letzteren Teil des Körpers betreffenden Schnitten läßt sich die stärkere Ausbildung der einen (in den Figuren linken) Seite nachweisen.

Dieser Embryo zeigt also im Gegensatze zu dem vorher beschriebenen Embryo Prot.-Nr. 45 die halbseitige Verkümmerung im Schwanzanteile des Rumpfes.

Beispiele der selbständigen Entwicklung einzelner Teile der Embryonalanlage bei Verkümmerung oder gänzlichem Zugrundegehen des übrigen Anteiles des embryonalen Körpers stellen besonders die Embryonen Prot.-Nr. 10, 42, 43, 50 und ein unbezeichneter dar.

Prot.-Nr. 10 (Taf. XI, Fig. 19) wird später ausführlicher besprochen werden.

Im Falle Prot.-Nr. 42 war der Gefäßhof normal entwickelt, vom Körper des Embryo aber nur der Kopf; hinter diesem lag das Deckglas auf und ihm entsprechend fand sich ein Loch in der Keimscheibe.

Vom Embryo Prot.-Nr. 43 war ebenfalls nur der Kopf entwickelt und an ihn schloß sich ein der Größe des aufgelegten Deckglases entsprechendes Loch in der Keimscheibe.

Der Embryo Prot.-Nr. 50 zeigte einen abnormal gestalteten Kopf, dann folgte ein kurzer Rumpfabschnitt mit jederseits sechs Urwirbeln und hierauf eine Lücke in der Keimscheibe.

Bei dem unbezeichneten Falle lag das Deckglas quer über der Anlage und war nur der vor demselben befindliche Kopf, wenn auch mangelhaft, ausgebildet; unterhalb des Deckglases war keine Differenzierung zu erkennen; hinter demselben fand sich ein rudimentärer Schwanz.

Außer diesen Fällen, in denen sich nur ganz kleine Teile der Anlage weiter differenziert hatten, fanden sich auch mehrere, in denen sich überhaupt kein Embryo entwickelt hatte und wo, wie aus einzelnen unregelmäßigen, streifenförmigen Zellanhäufungen zu entnehmen ist, die zunächst vorhandene Anlage zugrunde gegangen und resorbiert worden war.

Wie schon eingangs erwähnt, hatte das Auflegen des Deckglases auch öfters eine Änderung in der Lage des Embryo zur Folge, indem dieser mit seiner Längsachse in einem verschieden großen Winkel zu der ihm normalerweise zukommenden Stellung gelegen war. Wenn nämlich das Deckglas den Embryo verhinderte, in der gewöhnlichen Richtung weiterzuwachsen, wich dieser dem Hindernisse aus und wuchs entlang des Deckglases weiter.

Es wurde dieses Verhalten bei den einzelnen Embryonen, die diese Erscheinung aufwiesen, bereits hervorgehoben und ist übrigens aus den Tafelfiguren leicht ersichtlich. Ich möchte hier nur noch einen Fall erwähnen, der noch nicht zur Besprechung kam und der dieses Verhalten in besonders eklatanter Weise aufwies (Taf. XI, Fig. 21).



Es war dies der Embryo Prot.-Nr. 34; derselbe war zwar kleiner als normal, aber im übrigen proportioniert entwickelt. Hinter dem sechsten rechten Urwirbel bog in diesem Falle der Rumpf des Embryo rechtwinkelig nach links ab; an der Knickungsstelle waren die Urwirbel nicht zu erkennen, traten jedoch hinter derselben wieder auf und waren im ganzen auf jeder Seite 10 vorhanden. Dort, wo die Knickung des Rumpfes sich fand, lag der vordere Rand des Deckglases und verlief der abgebogene Rumpfabschnitt parallel zu diesem Rande und knapp neben ihm.

Ich gehe nun, dem in der Einleitung gegebenen Plane dieser Schilderung folgend, zu der Besprechung der Folgen des ausgeübten Druckes speziell auf das Zentralnervensystem über.

Es wurden bei der Schilderung der bereits beschriebenen Embryonen stets auch die Veränderungen des Medullarrohres hervorgehoben, ich möchte aber hier noch einmal kurz diejenigen Fälle erwähnen, die besonders charakteristische Veränderungen des Nervenrohres boten.

Vor allem wäre hier zu nennen der Embryo Prot.-Nr. 65, abgebildet auf Taf. VII, Fig. 3. Die Durchsicht der von demselben angefertigten Schnittserie lehrt, daß das Medullarrohr von vorn bis hinten offen ist, dabei ist die linke Wand desselben höher als die rechte, wie überhaupt die rechte Körperhälfte des Embryo rudimentär entwickelt ist. Es wurde bei der Besprechung dieses Falles hervorgehoben, daß sämtliche Veränderungen, also auch die totale Myeloschisis, als direkte Folgen des durch das Auflegen des Deckglases bewirkten pathologischen Druckes anzusehen sind.

Dann wäre anzuführen der Embryo Prot.-Nr. 9 (Taf. IX, Fig. 10), bei dem sich im hinteren Rumpfabschnitte eine Myeloschisis vorfand und bei dem diese, ebenso wie die Verkümmerung der hinteren Körperhälfte und ebenso wie der Defekt in der Keimscheibe, unmittelbar auf den Druck des Deckglases zurückgeführt werden konnte.

Außer diesen besonders schön ausgebildeten Fällen von Myeloschisis konnte in einzelnen Fällen Zerstörung entweder des ganzen Medullarrohres oder einzelner Teile der Wand desselben nachgewiesen werden; es waren diese Zerstörungen entweder als direkte Druckwirkungen anzusehen oder aber sie waren durch Blutungen hervorgerufen, die wohl ebenfalls als die Folge des pathologischen Druckes anzusehen sind. Es ist wohl wahrscheinlich, daß diese partiellen Zerstörungen im weiteren Verlaufe der Entwicklung zu Zuständen geführt hätten, wie wir sie auch bei der Myelo- respektive



Rhachischisis vollständig entwickelter (menschlicher) Früchte zu finden gewohnt sind.

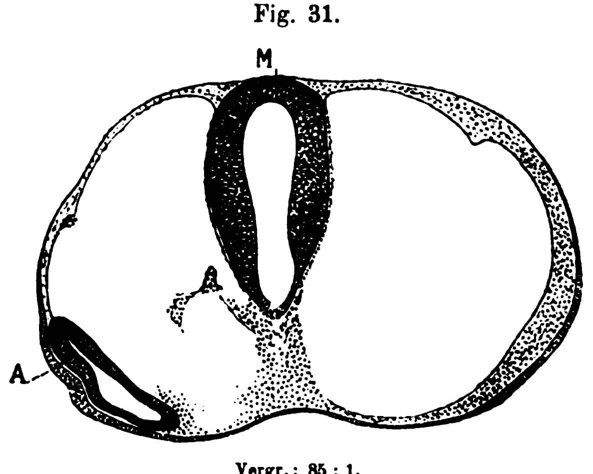
Solche Zerstörungen fanden sich besonders in den Fällen Prot.-Nr. 37 und 39 vor.

Bei den Embryonen Prot.-Nr. 44 und 48 ist das Medullarrohr auf größere Strecken hin nur halbseitig ausgebildet, während die andere Hälfte zerstört erscheint (siehe die Textfiguren 19, 20, 22).

So viel über die bereits besprochenen Fälle.

In den Taf. X und XI sind nun einige weitere Fälle zur Darstellung gebracht, die — zum Teile schon im Flächenbilde — die Einwirkung des Druckes auf das Medullarrohr besonders deutlich illustrieren.

Fig. 31.



Vergr.: 85 : 1.

Bei dem Embryo Prot.-Nr. 21 (Taf. X, Fig. 14) lag das Deckglas, als er am dritten Bebrütungstage fixiert wurde, über dem Vorderteile des Körpers.

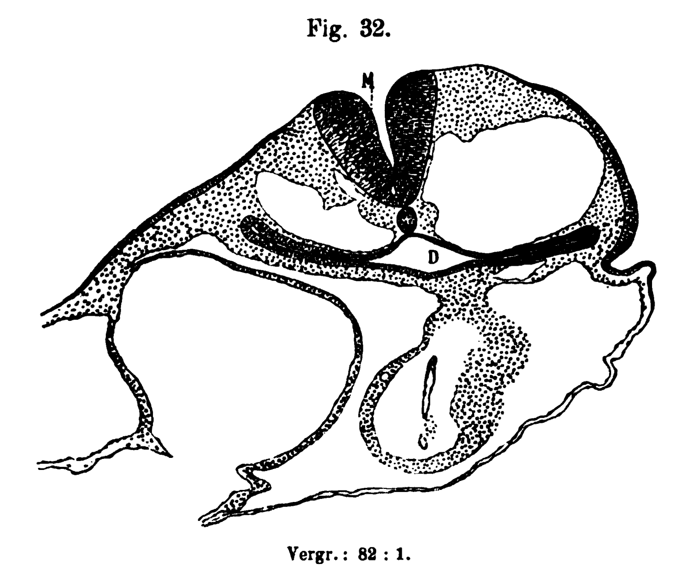
Der Embryo zeigt im Flächenbilde einen sehr breiten, etwas nach rechts abgebogenen Kopf, an dem Hirnrohr, Augenblasen und das linke Gehörbläschen deutlich zu erkennen sind. In einiger Entfernung hinter dem Ohrbläschen hört das Medullarrohr plötzlich auf und es wird an dieser Stelle die Organisation des Rumpfes undeutlich (×); weiter nach rückwärts ist das Medullarrohr wieder zu erkennen, es scheint jedoch von da an bis nach hinten (+) offen zu sein und seine Wände verlaufen stark geschlängelt. Zu beiden Seiten derselben finden sich ziemlich gut ausgebildete Urwirbel, und zwar 13 auf jeder Seite.

Die abnorme Breite des Kopfes findet ihre Erklärung, wie aus der Schnittserie hervorgeht, in der abnorm starken Ausdehnung der

neben dem Medullarrohr gelegenen Gefäße, wie die Textfigur 31 zeigt. Auf ihr sieht man das längsovale Hirnrohr, links den Anschnitt einer abnorm gestalteten Augenblase mit Linsenanlage. Entsprechend der Breite des Kopfes und der abnorm großen Entfernung zwischen Gehirn und Auge sind auch die Augenblasenstiele, die auf den folgenden Schnitten sichtbar werden, abnorm lang (vgl. auch die Tafelfigur). An der ventralen Seite der Kopfanlage findet sich eine Strecke weit eine leichte Blutinfiltration, von der auch der rechte Augenstiel stellenweise mit eingenommen ist.

In der Gegend hinter den Ohrbläschen, die beide vorhanden sind, schwindet nun die dorsale Decke des Medullarrohres, so daß

Fig. 32.



Vergr.: 82 : 1.

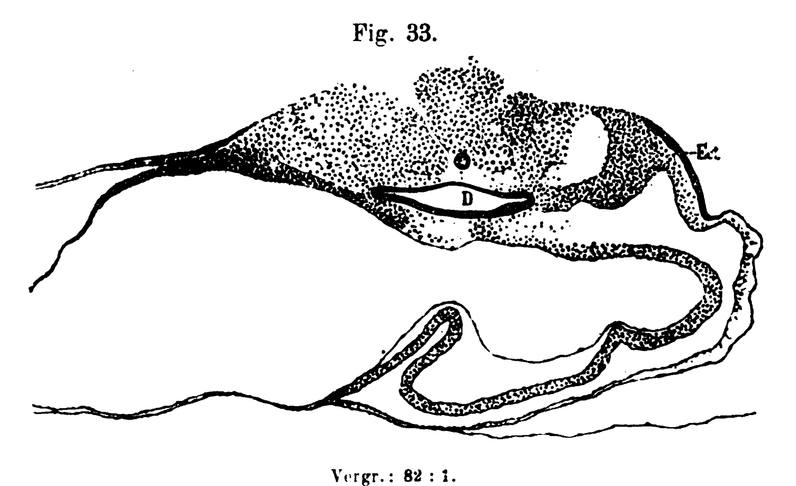
sich dieses dorsalwärts öffnet (vgl. Textfigur 32). Im weiteren Verlaufe übergeht dann zunächst die rechte, hierauf die linke Wand in eine unregelmäßige Zellmasse, bis sich nach weiteren 20 Schnitten ein Bild zeigt, wie es Textfigur 33 vorführt. Diese Stelle entspricht etwa der mit × bezeichneten Körperregion in der Tafelfigur 14. In der Textfigur zeigt sich zunächst der der Medullaranlage entsprechende Zellhaufen, darunter liegt die Chorda, und unter dieser das Darmrohr *(D)*.

Dieser die Medullaranlage und die angrenzenden Partien vertretende Zellhaufen, der zunächst höher erscheint, flacht sich immer mehr ab. Erst nach 30 Schnitten tritt wieder eine deutliche, dorsalwärts offene Medullaranlage auf (Textfigur 34) und auch die in der Nachbarschaft gelegenen mesodermalen Gebilde — Urwirbel und

Seitenplatten — werden wieder allmählich kenntlich. Die Medullaranlage bleibt nun so offen bis zum Hinterende, woselbst ihre Wände noch etwas mehr auseinandergehen.

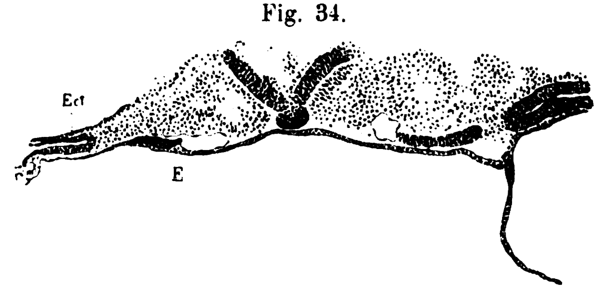
Ganz rückwärts findet sich dann an Stelle der offenen Medullaranlage nur mehr ein vom Ektoderm überzogener Zellhaufen; in dieser Region stülpt sich das Darmrohr dorsalwärts aus und bildet so einen Fortsatz, der von vorne ventral nach hinten dorsal durch das Meso-

Fig. 33.



Vergr.: 82 : 1.

Fig. 34.



Vergr.: 82 : 1.

derm verläuft und bis zum Ektoderm vordringt; mit letzterem verschmilzt er und öffnet sich so dorsal. Es entsteht auf diese Weise ein vom Entoderm gebildeter Gang, der als Canalis neurentericus aufgefaßt werden könnte.

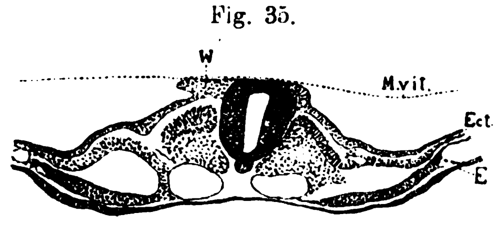
Die bei diesem Embryo vorfindlichen Veränderungen sind wohl ohne weiteres auf den durch das Deckglas ausgeübten Druck zurückzuführen. Die hervorragendste unter denselben ist aber wohl die Myeloschisis im Bereiche des Hinterkopfes und des größten Teiles des Rumpfes, welche im Kopfanteil augenscheinlich durch Zerstörung der dorsalen Decke des bereits geschlossen gewesenen Medullarrohres

infolge des auf dasselbe ausgeübten Druckes entstanden ist. Das Offenstehen der weiter rückwärts gelegenen Teile der Medullaranlage ist möglicherweise als eine Persistenz der Medullarrinne, also als eine Entwicklungshemmung anzusehen.

Beim Embryo Prot.-Nr. 80 (Taf. X, Fig. 15) war, wie aus dieser Figur ersichtlich ist, das Deckglas quer über die Mitte des Rumpfes gelegt worden.

Er bietet in der Flächenansicht insoferne schon eine bedeutende Abweichung von der Norm, als von ihm nur der Kopf und der vorderste Rumpfanteil ausgebildet sind; dann folgt die Gegend, in der das in der Zeichnung angedeutete Deckgläschen quer über der Anlage auflag; hinter dieser Stelle folgt eine Region, in der nur noch dunkle, nicht scharf konturierte Zellmassen zu erkennen sind. Am Kopfe kann man die Augenblasen und die Ohranlagen erkennen, ebenso treten an demselben sowie an dem anschließenden Rumpf-

Fig. 35.



Vergr.: 68 : 1.

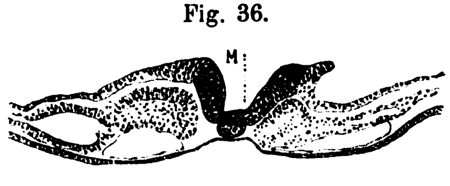
anteile die Konturen des Hirn- respektive Medullarrohres deutlich hervor. Am vorderen Rande des Deckgläschens scheint sich das Medullarrohr zu öffnen. Rechts und links von demselben waren an dem vorhandenen Rumpfabschnitt, wenn auch undeutlich, je fünf Urwirbel zu erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung des Embryo zeigt, daß der Kopf normal konfiguriert ist; an ihm sind zwei Augenblasen zu erkennen, mit ihnen entsprechenden Ektodermverdickungen als erste Linsenanlagen. Ebenso waren die Gehörbläschen entwickelt. Das Medullarrohr war geschlossen und erwies sich der vordere Körperabschnitt überhaupt in seinen Details nahezu der Norm entsprechend. Erst in der Gegend der Urwirbelregion tritt allmählich dorsal eine leichte Abplattung des Medullarrohres auf, dem hier die Membrana vitellina knapp aufliegt. Seitlich von dem Medullarrohre, unterhalb der Membrana vitellina, tritt eine stärkere Wucherung *(W)* des Ektoderms hervor (siehe Textfigur 35). welches dort eine Falte bildet; auch auf der rechten Seite (der Figur) erscheint das Ektoderm an

der gleichen Stelle wie links gewuchert, wenn auch in geringerem Grade. Diese ektodermalen Wucherungen sind wohl als Reizwirkungen, hervorgerufen von der knapp aufliegenden Membrana vitellina, aufzufassen.

Auf den folgenden Schnitten schwindet die obere (dorsale) Lamelle des Medullarrohres und nach 20 Schnitten präsentiert sich das in Textfigur 36 wiedergegebene Bild. Hier ist bereits das Medullarrohr dorsalwärts offen. Drei Schnitte weiter nach rückwärts in der Serie — diese Stelle entspricht dem vorderen Rande des aufliegenden Deckglases — löst sich dann die ganze Körperanlage in einen unregelmäßigen Zellhaufen auf, an dem nur die Seitenplatten zu erkennen sind. Dieser Zustand besteht entsprechend der ganzen Partie, welche der Breite des Deckglases entspricht. Hinter dieser Zone findet sich dann noch eine, ihrem Aufbaue nach annähernd dem hintersten Ende einer gleich alten Embryonalanlage entsprechende Partie.

Fig. 36.



Vergr.: 82 : 1.

In diesem Falle kam es also durch den Druck des Deckglases zur Verhinderung der Entwicklung des größten Teiles des Rumpfes; die vor der Druckstelle befindliche Partie des Körpers hat sich selbständig und in nahezu normaler Weise differenziert; nur am Medullarrohr kam es etwa zehn Schnitte vor der Druckzone augenscheinlich durch die darauf lastende Membrana vitellina zu einer Abplattung der dorsalen Wand des bereits geschlossenen Medullarrohres und weiterhin zur Zerstörung dieser dorsalen Wandpartie.

Bei dem in der Taf. XI folgenden Embryo Prot.-Nr. 38 (Tafelfigur 18) bedeckte das aufgelegte Deckglas die ganze hintere Hälfte der Embryonalanlage. Die dem vorderen Rande dieses Deckglases entsprechende Stelle ist in der Figur durch eine Linie markiert und sie gibt die Grenze der bedeckt gewesenen und der frei gebliebenen Hälfte des Embryo an. Diese beiden Hälften unterscheiden sich auf den ersten Blick durch ihr verschiedenes Aussehen scharf voneinander.

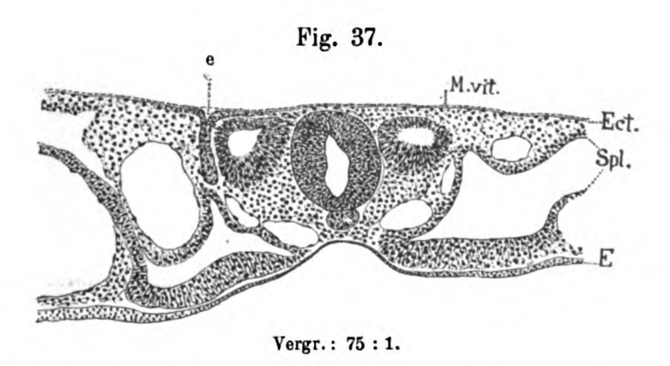
Die genauere Betrachtung des Flächenbildes lehrt, daß auch der vom Deckglase nicht gedrückt gewesene Anteil des Embryo



keinen normalen Bau besitzt; dies gilt namentlich von seinem Kopfe und im speziellen von dessen Nervensystem und Sinnesorganen. Der hinter der Herzanlage vorhandene Rumpfanteil dagegen erscheint normal gebildet und läßt demgemäß auch beiderseits deutliche Urwirbel erkennen. Mit dem den vorderen Rand des Deckglases markierenden Striche ändert sich jedoch das Bild ganz wesentlich. Von hier ab erscheint die ganze Embryonalanlage wie plattgedrückt und blässer (zellärmer). Die beiden Seitenwände des Medullarrohres gehen von dieser Stelle an plötzlich weit auseinander und sind dann als dunkle Linien nach rückwärts zu verfolgen, zwischen denen noch eine dritte Linie durchschimmert, die offenbar der Chorda entspricht.

Genaueres über den Aufbau dieser hinteren, vom Deckglase gedrückten Rumpfhälfte läßt sich leider nicht angeben, da die Keimscheibe beim Transporte von der Karlsbader Naturforscherversammlung

Fig. 37.



Vergr.: 75 : 1.

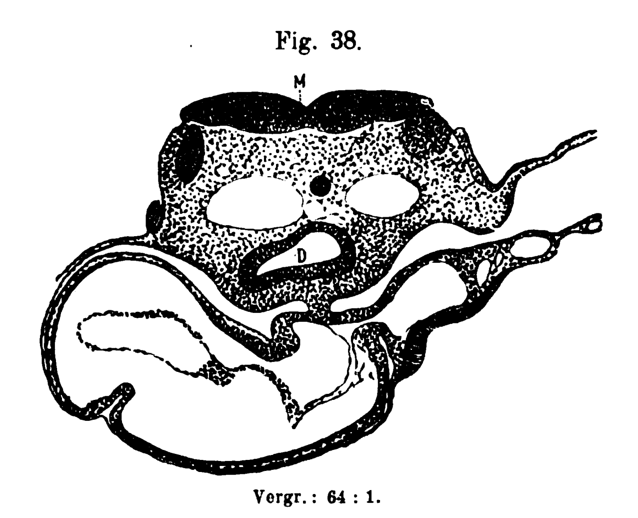
im Jahre 1902, woselbst ich den Embryo demonstrierte, so lädiert wurde, daß der Embryo nur bis zu der dem queren Striche in der Figur entsprechenden Stelle geschnitten und untersucht werden konnte.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die abnorme Konfiguration des Kopfes zum größten Teile auf eine ziemlich bedeutende Blutung zurückzuführen ist, die einen Teil des Hirnrohres und die rechte Augenblase zerstört hat. Linkerseits ist die Augenblase und eine ihr entsprechende Linsengrube deutlich entwickelt. Die beiden Ohrbläschen sind vorhanden, ebenso ein Darmrohr, Gefäße und das Herz, jedoch sind auch die Umrisse dieser Gebilde stellenweise durch die ausgetretene Blutmasse verwischt. Weiter nach hinten zu in der Serie schwindet allmählich das Blut aus dem Medullarrohre und dieses gewinnt eine normale Gestalt. Gegen das Ende des vorhandenen Rumpfabschnittes macht die ganze Anlage den Eindruck, wie wenn sie durch die ihr knapp aufliegende Membrana vitellina zusammengedrückt wäre (siehe Textfigur 37, die sehr an die vom Embryo



Prot.-Nr. 80 angefertigte Textfigur 35 erinnert). Von Interesse ist diese Figur auch aus dem Grunde, weil sich hier (an der mit *e* bezeichneten Stelle) eine Einfaltung des Ektoderms vorfindet, die wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß dem sich vergrößernden Ektoderm kein genügender Raum zur normalen Entfaltung zur Verfügung stand. Wenn nun auch, wie erwähnt wurde, eine mikroskopische Untersuchung der hinteren Rumpfhälfte in Serienschnitten nicht möglich war, darf doch wohl schon aus dem Flächenbilde der Schluß gezogen werden, daß hier eine Myeloschisis im Bereiche des von dem Deckglase gedrückten Körperabschnittes vorlag, welche genau an der Stelle, wo der Druck einsetzte, begann.

Fig. 38.



Vergr.: 64 : 1.

Im Falle Prot.-Nr. 22 (Taf. X, Fig. 16) war das Deckglas dem vorderen Abschnitte der Embryonalanlage aufgelagert gewesen.

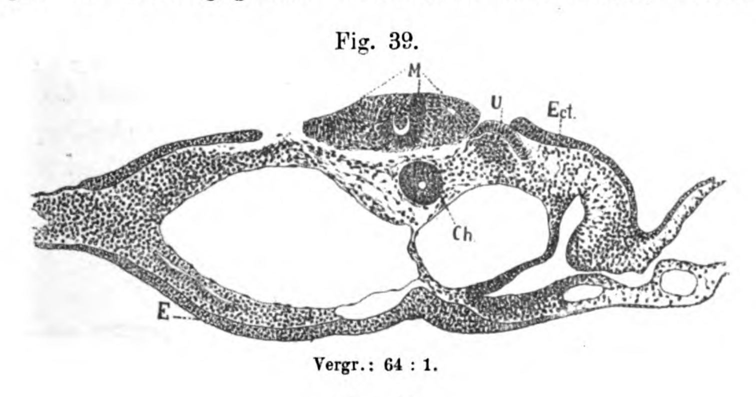
Die Betrachtung im Flächenbilde ergibt, daß hier eine ganz abnorme embryonale Bildung vorliegt. Nur ihr hinterer Abschnitt weist annähernd normale Form auf, der vordere dagegen ist verkürzt und im Detail seines Aufbaues wesentlich von der Norm verschieden. Er läßt ein (abnorm gebildetes) Medullarrohr, eine Augenanlage und die Herzvorwölbung erkennen.

Die Untersuchung der Schnittserie ergibt, daß das Hirnrohr zwar abnorm gestaltet, aber geschlossen ist. Es sind ferner beide Augenblasen vorhanden, links mit einer gut entwickelten Linsengrube, rechts bloß mit einer Verdickung des anliegenden Ektoderms. Chorda, Darmrohr und Gefäße sind im Kopfanteil gut entwickelt. Beide Ohranlagen finden sich in Form von Gehörgrübchen vor. Unmittelbar in der Region hinter diesen verliert das Medullarrohr seine dorsale Decke

und der Körper des Embryo präsentiert sich auf dem Durchschnitt in der in der Textfigur 38 dargestellten Weise. Wir finden hier kein geschlossenes Medullarrohr mehr, sondern eine breit offene Medullarrinne, deren Boden von einer hohen mehrschichtigen Epithellage gebildet wird, die übrigen Teile des Körpers (Chorda, Gefäße, Darm, Herzanlage) sind annähernd normal ausgebildet. In dieser Gestalt läßt sich die Medullaranlage eine große Strecke weit bis hinter die vordere Darmpforte nachweisen.

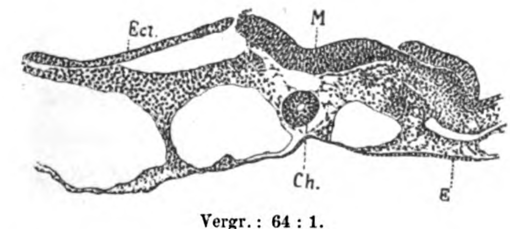
Weiter rückwärts tritt an Stelle der Medullaranlage die in Textfigur 39 wiedergegebene Formation: eine solide, stellenweise

Fig. 39.



Vergr.: 64 : 1.

Fig. 40.



Vergr.: 64 : 1.

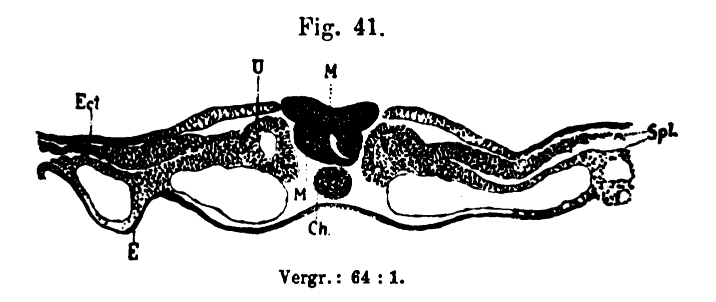
gefaltete Epithellage vertritt hier die Stelle des Medullarrohres. Offenbar wurde hier ein (infolge des auf der Embryonalanlage lastenden Druckes unvollkommen gebliebener) Versuch gemacht, ein geschlossenes Medullarrohr zu bilden. Es entstand nur eine unregelmäßige Faltung. Auf einer Reihe der folgenden Schnitte stellt die Medullaranlage überhaupt nur eine unregelmäßige, solide Zellmasse dar. Auffällig ist, daß in dieser Region des Rumpfes und auch noch eine Strecke weiter nach hinten die Chorda abnorm gebildet ist, sie weist eine bedeutende Größe und außerdem ein deutliches Lumen auf (siehe die Textfiguren). In der eben geschilderten Form läßt sich die Medullaranlage auf etwa 40 Schnitten nachweisen, um dann allmählich wieder die Gestalt einer flachen Rinne anzunehmen (Textfigur 40).

Diese Rinne vertieft sich nun in der Folge immer mehr, wobei sich jedoch ihre beiderseitigen dorsalen Wandteile stark verbreitern, so, daß sie endlich aneinanderstoßen und sich auf diese Weise vereinigen. So entsteht das in der beistehenden Textfigur 41 dargestellte Bild; die miteinander vereinigten dorsalen Wandteile bilden eine seichte Rinne, unterhalb welcher noch ein unregelmäßig geformtes, dorsal abgeschlossenes (nämlich von jener Rinne bedecktes) Medullarrohr gelegen ist.

In weiterer Folge schwindet nun allmählich wieder die dorsale Rinne und das unter ihr gelegene, geschlossene Medullarrohr bleibt allein zurück, das sich nun nach rückwärts fortsetzt, bis es in einen kompakten Zellhaufen übergeht und schließlich verschwindet.

In diesem Falle hat also augenscheinlich der Druck des auf dem vorderen Teile der Embryonalanlage aufliegenden Deckgläschens, abgesehen von der jedenfalls auch darauf zu beziehenden Verkümmerung

Fig. 41.



Vergr.: 64 : 1.

der ganzen Anlage, bewirkt, daß die Medullarrinne im hinteren Abschnitte des Kopfes und in den vorderen Anteilen des Rumpfes, welche Gegenden augenscheinlich der Drucksphäre entsprachen, offen blieb. Die verschiedenen Grade dieses Nichtverschlusses sind wohl auf die verschieden starke Einwirkung des Druckes auf die einzelnen Partien zu beziehen.

Einen etwas anderen Typus der hier zu besprechenden Veränderungen stellt der Embryo Prot.-Nr. 49 dar; das Deckglas war auf das Hinterende aufgelegt worden.

Er zeigt im Flächenbilde (Taf. X, Fig. 13) einen unregelmäßig gestalteten Kopf, an dem keine Anlagen von Sinnesorganen zu erkennen sind. Der Körper ist auffallend langgestreckt und sehr schmal, beiderseits sind an demselben 32 Urwirbel nachzuweisen. Mit dieser relativ großen Zahl von Urwirbeln steht die Ausbildung des Kopfes, sowohl seiner Form wie seiner Größe nach, nicht im Verhältnisse. Soweit seine Organisation im Flächenbilde erkennbar ist, weist sie auch im Detail (Fehlen der Sinnesorgane) abnorme Verhältnisse auf.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt zunächst für den Kopf ganz anormale Verhältnisse. Soweit seine Teile überhaupt erkennbar sind, sind sie von Blut durchsetzt und abnorm gestaltet. Eigentümlich ist das Querschnittsbild im vordersten Rumpfabschnitte, welches die Textfigur 42 darstellt. Hier ist ein abnorm kleines und mit einem verhältnismäßig großen Canalis centralis versehenes Medullarrohr vorhanden, über welchem das Ektoderm grubig eingesenkt ist. Auch

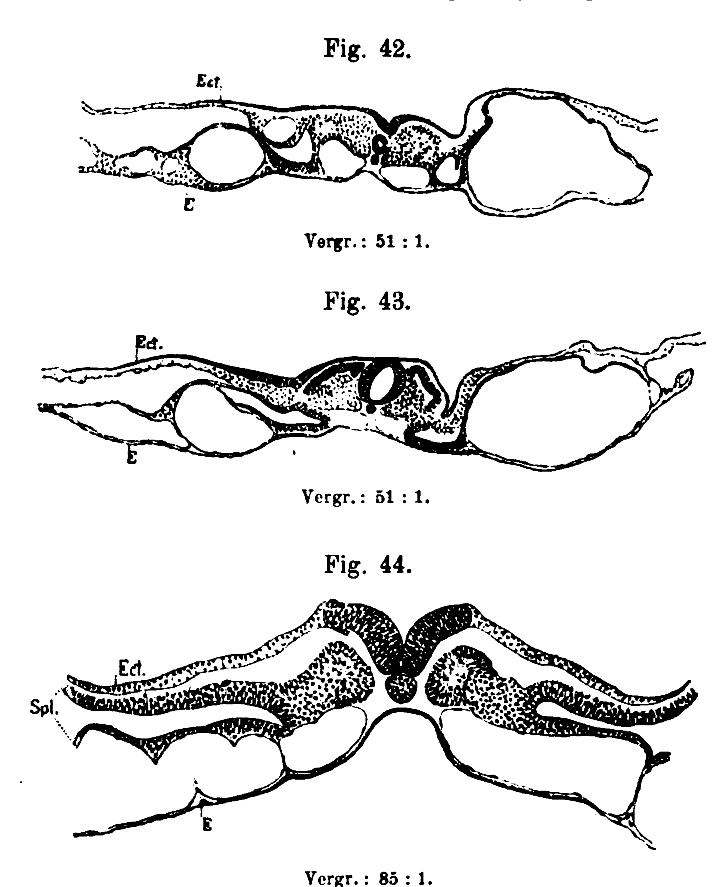


Fig. 42. Vergr.: 51 : 1.

Fig. 43. Vergr.: 51 : 1.

Fig. 44. Vergr.: 85 : 1.

sonst unterscheidet sich das Querschnittsbild in seinen Einzelheiten ziemlich von der Norm, was auch noch von der in Textfigur 43 wiedergegebenen Rumpfpartie gilt, in welcher das Medullarrohr bereits eine der Norm sich mehr nähernde Gestalt gewonnen hat. In beiden Figuren fällt aber eine gewisse Abplattung der dorsalen Fläche der Embryonalanlage auf, die auf den (direkt durch das Deckglas oder durch die herabgedrückte Membrana vitellina) ausgeübten Druck zurückzuführen ist.

Weiter nach rückwärts treten am Rumpfe normalere Verhältnisse auf. Das Medullarrohr dagegen öffnet sich nach einiger Zeit dorsal-

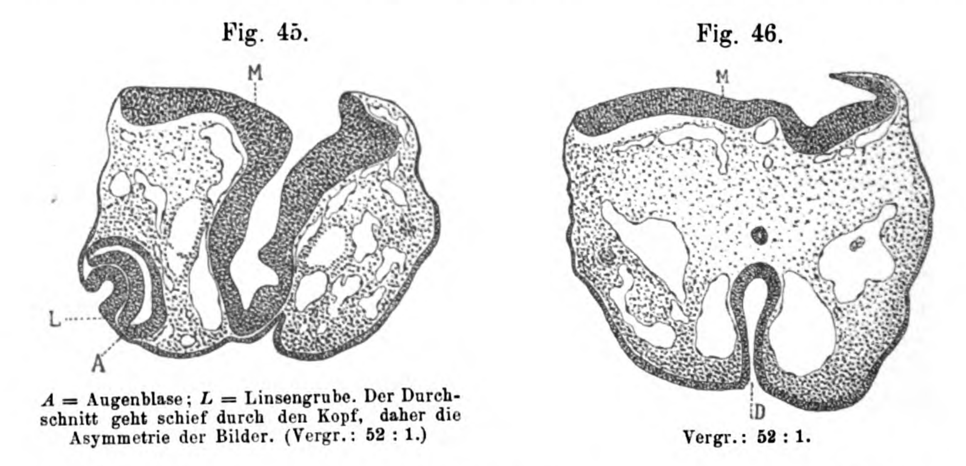


wärts (Textfigur 44). Dieses oben offene Medullarrohr besitzt hier breitausladende und dicke Wände, die an der Übergangsstelle in das Ektoderm stellenweise (in der Figur links) Zellwucherungen aufweisen.

In dieser Form erhält sich die Medullaranlage durch zirka 80 Schnitte und geht dann am Schwanzende des Embryo in einen soliden Zellhaufen über.

Auch hier ist es also wohl durch den Druck des Deckgläschens in einem Abschnitte des Hinterendes zum Offenbleiben des Medullarrohres gekommen und ebenso dürften auch die Veränderungen, die sich am Vorderende des Embryo finden, auf diesen Druck beziehungsweise auf den der Membrana vitellina zurückzuführen sein.

Hier ist auch der Platz, auf die Veränderungen zurückzukommen, welche der bereits früher genannte Embryo Prot.-Nr. 26 in Taf. VII,



A = Augenblase; *L* = Linsengrube. Der Durchschnitt geht schief durch den Kopf, daher die Asymmetrie der Bilder. (Vergr.: 52 : 1.)

Vergr.: 52 : 1.

Fig. 1 bei der Untersuchung der Schnittserien aufweist. Das Flächenbild entsprach im allgemeinen dem eines normalen Embryos aus dieser Zeit.

Auch die Schnittserien zeigten, daß am Kopfe normale Verhältnisse herrschten, erst in der Gegend der vorderen Darmpforte zeigte sich das Medullarrohr dorsal leicht abgeplattet und etwas nach rechts verzogen. Es öffnet sich sodann dorsalwärts und verbleibt so auf 30 Schnitten; hierauf schließt es sich wieder, um dann die der hinteren Körperregion entsprechenden normalen Verhältnisse anzunehmen.

Aus der Art, wie die Membrana vitellina dem Embryo aufliegt, kann geschlossen werden, daß diese wechselnde Form des Medullarrohres wiederum dem lokal verschiedengradigen Drucke, den die Membrana vitellina auf die Embryonalanlage ausübte, zuzuschreiben ist. Die Spannung der Membrana vitellina selbst aber ist auf das am hintersten Ende des Embryo aufliegende Deckgläschen zurückzuführen.

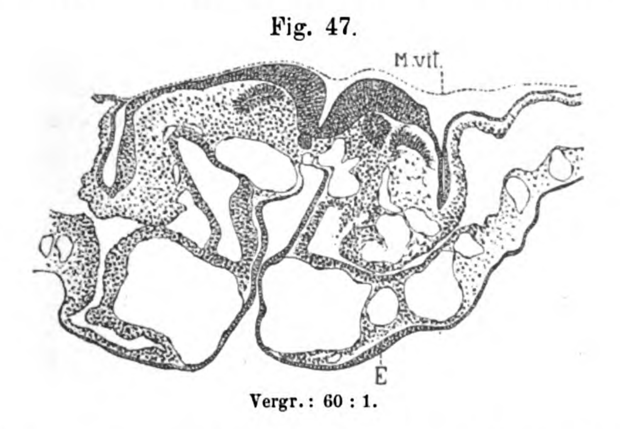


Der Embryo Prot.-Nr. 71, auf den das Deckglas quer über die Mitte aufgelegt worden war, zeigte in seinem Flächenbilde eine seiner Bebrütungsdauer (drei Tage) ungefähr entsprechende normale Entwicklung.

Bei der Durchsicht der Schnittserien zeigte es sich jedoch, daß gleich in der Gegend der Augenblasen an dem sonst normal entwickelten Kopfe das Hirnrohr seine dorsale Decke verliert und auf zirka 72 Schnitten dorsalwärts offen ist (vgl. Textfigur 45). In weiterer Folge flacht es sich immer mehr ab, so daß es späterhin eine nahezu ebene Platte darstellt, wie dies in Textfigur 46 ersichtlich ist. Hierauf schließt sich die Hirnanlage allmählich wieder, um im ganzen übrigen Abschnitte des Embryonalkörpers in normaler Form weiter zu verlaufen.

In diesem Falle hatte sich also wahrscheinlich das auf die Mitte der Embryonalanlage gelegte Deckglas verschoben, war ein

Fig. 47.



Vergr.: 60 : 1.

wenig nach vorne gerutscht und hatte so zur Bildung einer Schisis am Hirnrohre geführt.

Der Embryo Prot.-Nr. 10 (Taf. XI, Fig. 19), bei dem das Deckglas am Hinterende aufgelegen war, zeigte einen ganz rudimentär entwickelten Körper, von dem nur ein annähernd einem Kopfe und dem vorderen Teile des Rumpfes entsprechender Abschnitt vorhanden war. Auf der rechten Seite des Embryo waren vier Urwirbel zu erkennen, während links keine solchen hervortraten.

Die Schnittserie ergab auch in diesem Falle zunächst eine Durchtränkung des Hirnrohres mit ausgetretenem Blute; diese Blutung hatte auch eine Strecke weit eine (die linke) Wand des Hirnrohres zerstört. Auch sonst weist die Organisation dieses »Kopfes« zahlreiche Abweichungen von der Norm auf, zum Teil bedingt durch die starke Erweiterung der Blutgefäße. Von besonderem Interesse ist für uns das Verhalten des Hirnrohres. Etwa vom 40. Schnitt der Serie an schwindet die dorsale Decke desselben und es bleibt nun dorsalwärts

offen (Textfigur 47). Zwischen seinen beiden Seitenwänden läßt sich noch eine Strecke weit ein Blutklumpen nachweisen. Die Membrana vitellina liegt (vgl. die Textfigur 47) der dorsalen Fläche der Embryonalanlage knapp an, allen ihren Erhebungen und Vertiefungen sich dicht anschmiegend. Weiter nach rückwärts nimmt dann das immer noch dorsalwärts offene Medullarrohr eine extramediane Stellung ein, es verschwindet eine Strecke weit seine — durch Blutung zerstörte — rechte Wand, und endlich geht es ganz in einen unregelmäßigen Zellhaufen über, der rasch schwindet. Von den übrigen Organen sind (vgl. die Textfigur) die Chorda, der Darm, die Seitenplatten annähernd normal entwickelt und an einigen Schnitten auch Urwirbel zu erkennen.

Dieser Fall unterscheidet sich in einigen wesentlichen Punkten von den bisher betrachteten: Hier ist es durch den ungewöhnlich starken Druck zur völligen Zerstörung des hinteren Körperabschnittes gekommen und auch der zur Entwicklung gelangte Abschnitt des Embryo ist durch den ausgeübten Druck sehr wesentlich in Mitleidenschaft gezogen worden. Besonders in der Hinsicht, daß die stark gespannte Membrana vitellina den Zusammenschluß der Wände der Medullaranlage verhindert und so die Bildung einer Myeloschisis veranlaßt hat.

Einen eigentümlichen Befund bot der Embryo Prot.-Nr. 68 (Taf. XI, Fig. 17) dar, bei welchem das Deckglas dem Hinterende auflag.

Der Embryo erwies sich als im allgemeinen, seinem Entwicklungsstadium entsprechend, normal gebildet, nur am Hinterende zeigten sich Anomalien (vgl. die Tafelfigur), bestehend in einer ungleichmäßigen Ausbildung der Urwirbel und vor allem in dem unregelmäßigen Verlaufe und der Gestalt des Medullarrohres.

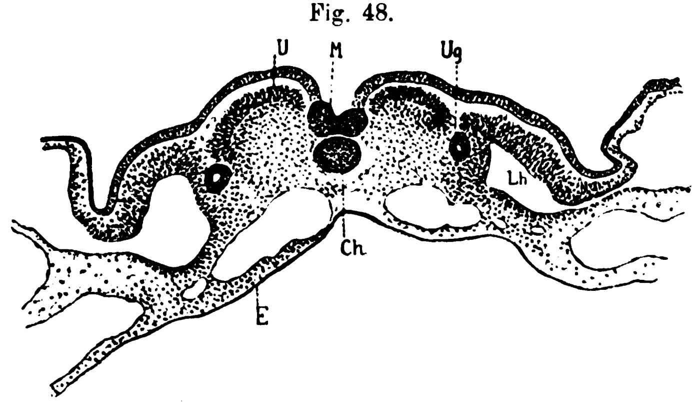
Die Schnittserie ergibt für den Kopf und Rumpf normale Verhältnisse, speziell das Medullarrohr ist geschlossen und vom Ektoderm überdeckt. Erst ganz rückwärts beginnt die dorsale Wand des Medullarrohres zu schwinden, gleichzeitig damit senkt sich das Ektoderm grubig ein, wobei es in die Seitenwände der jetzt dorsalwärts offenen Medullaranlage übergeht, so daß das in der Textfigur 48 dargestellte Bild resultiert. Auf den weiteren Schnitten schwindet dieser Zusammenhang des Ektoderms mit der Medullaranlage, es zieht dann glatt über die letztere, die nur in Form zweier Zellmassen vorhanden ist, hinweg. Hierbei drängen sich die Urwirbel stark medianwärts vor, so daß sie die Medullaranlage überdecken. Unterhalb der letzteren liegt die sehr große Chorda. Im weiteren



Verlaufe schwinden Medullaranlage und Chorda und es bleibt dann in der Medianebene nur ungegliedertes Mesoderm, das die Seitenplatten der beiden Rumpfhälften miteinander verbindet.

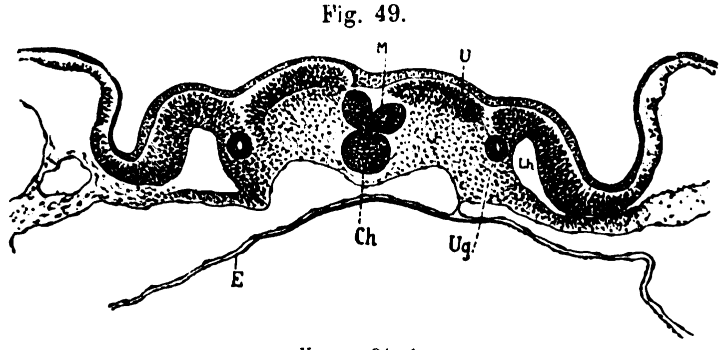
Auch in diesem Falle war also eine Myeloschisis, wenn auch nur im hintersten Teil des Embryo, erzeugt worden, doch ist ihre Beschaffenheit sowie demgemäß auch die nähere Art ihrer Entstehung eine von den früher geschilderten etwas verschiedene, und zwar

Fig. 48.



Lh = Leibeshöhle; *Ug* = Urnierengang. (Vergr.: 94 : 1.)

Fig. 49.



Vergr.: 94 : 1.

deshalb, weil der Druck, der zu ihrer Entstehung Veranlassung gab, wahrscheinlich ein geringerer war (bedingt durch die Kleinheit des Glassplitters).

Zum Schlusse wäre hier endlich der Embryo Prot.-Nr. 67 (Taf. XI, Fig. 20) zu besprechen, der eine ganz besondere Eigentümlichkeit bietet. Bei ihm war das Deckglas quer über die Mitte der Anlage gelegt worden.

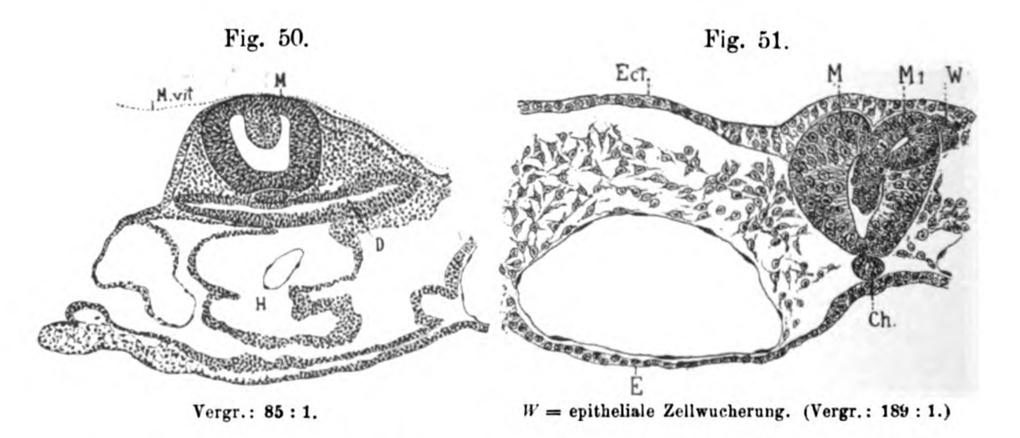
Derselbe zeigt im Flächenbilde einen unregelmäßig gebildeten vorderen Körperabschnitt, in welchem sich nur ein abnorm gestaltetes Medullarrohr sowie die Herzanlage erkennen läßt. Dann folgt eine



Körperzone, in der sich keine besonderen Detailstrukturen erkennen lassen, und an sie schließt sich der hintere Rumpfabschnitt an, in welchem man eine Medullaranlage nachweisen kann; nach kurzem geradlinigen Verlaufe scheint sich dieselbe zu teilen, indem sie die Ränder der vorderen Hälfte eines hier in der Keimscheibe befindlichen, achterförmigen Loches umgreift. An der Umbiegungsstelle der Achterfigur endet die Embryonalanlage beiderseits in einen soliden Zellhaufen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß das Medullarrohr in der Kopfregion geschlossen ist, jedoch keine Sinnesorgane entwickelt hat. Die Querschnittsbilder erscheinen, der rudimentären Entwicklung des Kopfes entsprechend, abnorm klein und wie plattgedrückt. In der Gegend der Herzanlage tritt an der dorsalen Wand des Medullarrohres

Fig. 50. Fig. 51.

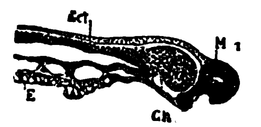


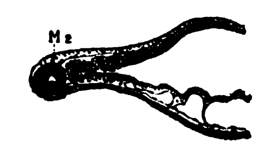
Vergr.: 85 : 1. W = epitheliale Zellwucherung. (Vergr.: 189 : 1.)

eine epitheliale Verdickung auf, welche in das Lumen hineinragt (siehe Textfigur 50). Auch hier erscheint der Embryo im Querschnittsbilde noch immer, wenn auch nicht so stark wie vorne, wie durch die stark gespannte Membrana vitellina plattgedrückt, was sich namentlich in der Form des Medullarrohres und der Chorda kundgibt. Die epitheliale Wucherung der dorsalen Wand des ersteren ist wohl auch auf diesen Einfluß zurückzuführen. Tatsächlich schwindet sie weiter rückwärts, wo der Rumpf nicht mehr so plattgedrückt erscheint und das Medullarrohr eine normale Gesamtform annimmt. Es folgt dann jene Rumpfpartie, in welcher im Flächenbilde keine Details zu erkennen waren. Wir sehen, daß die zentralen Gebilde des embryonalen Rumpfes — Medullarrohr und Chorda — ebenso die Urwirbel fehlen und durch eine diffuse Zellmasse ersetzt sind. Auf diesen, keine weitere Gliederung aufweisenden Körperabschnitt folgt dann wieder ein solcher, der ein geschlossenes Medullarrohr besitzt, an welchem

abermals eine epitheliale Wucherung der dorsalen Wand, wie sie schon früher sich zeigte, erscheint (vgl. Textfigur 50), wenn sie auch entsprechend der hier geringeren Größe des Medullarrohres ebenfalls kleiner ist. Auch in dieser Region ist offenbar das Medullarrohr einem starken Drucke von seiten der Membrana vitellina ausgesetzt gewesen und die Folgen machen sich auch hier geltend. Die dorsale Wand des Medullarrohres zeigt nämlich nicht bloß jene epitheliale Wucherung in den Canalis centralis hinein, sondern sie selbst ist stark gefaltet und besitzt außerdem eine kleine epitheliale Wucherung *(W)* nach außen hin. Eine dieser Falten hat sich nun, wie die Textfigur 51 zeigt, geschlossen und erscheint jetzt als ein zweites, kleines Medullarrohr *(M_1)*, von dessen Boden die schon erwähnte, in den Zentralkanal hineinragende epitheliale Zellmasse zum Teil ihren Ausgang nimmt. Diese Wucherungen und Faltungen der Wand des Medullarrohres sind entweder als die direkten Folgen eines durch die Spannung

Fig. 52.





Vergr.: 45 : 1.

der Membrana vitellina ausgeübten Reizes, oder aber rein mechanisch so zu erklären, daß das normal wachsende Medullarrohr unter der abnorm gespannten Membrana vitellina infolge des Raummangels sich einfalten mußte.

Geht man in der Serie weiter nach rückwärts, bis in die Region des Keimscheibendefektes, so zeigt es sich, daß sich das Medullarrohr auf beide Ränder desselben fortsetzt. Wir erhalten dabei auf den beiden Rändern folgende Bilder: Auf der einen Seite (in der Textfigur 52 rechts M_2) finden wir überall ein geschlossenes, kleines Medullarrohr von annähernd normaler Gestalt, an das sich seitlich sofort die Seitenplatten anschließen, während Chorda und Urwirbel nicht vorhanden sind. Links dagegen weicht die Form des Medullarrohres *(M_1)* wesentlich von der Norm ab; hier sind Urwirbel und Chorda vorhanden. Betrachten wir zunächst die Textfigur 52, so sehen wir hier anscheinend zwei miteinander verwachsene Meduliaranlagen vor uns. Die eine öffnet sich ventralwärts, die andere ist überall geschlossen. Auf den folgenden Schnitten ist dies auch die erstere, und es lehrt überhaupt die Verfolgung der Serie, daß die Medullaranlage

auf dieser Seite sehr verschiedene Bilder aufweist, die sich aber sämtlich auf Faltungen der Wand der Medullaranlage zurückführen lassen. So folgt auf den Anteil, in dem auch das ventral gelegene Medullarrohr geschlossen ist, wieder ein solcher, in dem es geöffnet ist, so daß ein ähnliches Bild wie oben resultiert. In weiterer Folge schwindet zunächst der rechts gelegene Teil (M_2), dann der obere geschlossene der linken Seite (M_1), und es ist nur ein ventralwärts offener Schlauch der Medullaranlage vorhanden, der sich später schließt und rasch schwindet. Es läßt sich dann an den beiden Rändern des Keimscheibendefektes nur noch eine mesodermale Zellmasse nachweisen.

Der Fall unterscheidet sich also wesentlich von allen bisher besprochenen, ist aber sehr interessant; einmal durch die epithelialen Wucherungen an der Wand der Medullaranlage. Es sind diese Wucherungen von Interesse mit Rücksicht auf den Umstand, daß wahrscheinlich derartige Epithelwucherungen die Ursache zur Entstehung von Tumoren abgeben können.[1]) In diesem Falle können wir sie mit Wahrscheinlichkeit auf Druckreiz zurückführen. Vielleicht liegt dieselbe Ursache derartigen Tumorbildungen noch des öfteren zugrunde.

Weiter ist aber noch die Bildung zweier geschlossener Medullarrohre am Rande des Keimscheibendefektes besonders von Interesse, was auf ein Regulationsbestreben hinweist; dieses Regulationsbestreben wird auch im vorderen Abschnitt des Medullarrohres deutlich durch die dort auftretende Faltenbildung. Wie die Verdoppelung der Medullaranlage entstanden ist, läßt sich allerdings nicht mit Bestimmtheit sagen, doch ist es das wahrscheinlichste, daß, wie der Defekt in der Keimscheibe zeigt, ein Riß in der Medullaranlage entstand, der durch das Auflegen des Deckglases hervorgerufen wurde. Es wuchsen nun die beiden Hälften der Medullaranlage am Rand des Defektes weiter und formten sich infolge des ihnen innewohnenden Regulationsbestrebens zu je einem Medullarrohr um. Es erinnert dieser Fall mit seiner »Diastematomyelie« an

[1]) Siehe *A. Fischel*, Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Teratologie, S. 294, Anmerk. 2. — *Chiari* beschrieb (Prager medizinische Wochenschrift. 1883, Nr. 39) ein Cholesteatom im Zentralkanal des Rückenmarkes, das er durch Wucherung des Epithels des Zentralkanales entstanden erklärt; *Boström*, der das Präparat ebenfalls untersuchte, nahm an, daß es sich dabei um eine Einstülpung von Ektoderm in das Medullarrohr handelte, von welchem dieser Tumor seinen Ausgang nahm. — *A. Pick* führt (in den »Beiträgen zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems«, Berlin 1898) einen Fall von Teratom im Rückenmarke eines mit »Akranie« behafteten Fötus an, welche Tumorbildung er ebenfalls auf eine Störung beim Schlusse des Medullarrohres mit Einschließung von Ektodermmassen zurückführt.



die bei dem Embryo Prot.-Nr. 2 vorgefundenen Veränderungen, nur war letzterer mittels Einschnittes operiert worden und hatte sich bei ihm das Regulationsbestreben auch auf das Entoderm erstreckt.

Zusammenfassung.

Fassen wir nun die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate allgemeiner Natur zusammen, so ergibt sich folgendes: Durch Einschnitt am Hinterende des Embryo in der Längsrichtung gelang es, in einem Falle eine Spaltung in dem Hinterende des Embryonalkörpers hervorzurufen; daraus entstand eine Bildung, welche in gewissem Sinne als künstlich erzeugter Canalis neurentericus aufgefaßt werden konnte und die eine gewisse Ähnlichkeit mit den von *Hertwig* und *Roux* am Froschembryo beschriebenen Mißbildungen zeigte, welche *Roux* unter dem Namen »Asyntaxia medullaris« zusammenfaßt, nur daß es sich in unserem Falle nicht um eine Nichtvereinigung, sondern um eine (artifizielle) Spaltung handelte. Für gewöhnlich aber heilten derartige, am Hinterende angelegte Schnittwunden, ohne weitere sichtbare Veränderungen zurückzulassen, wieder aus.

Bezüglich der durch den Druck auf den Embryonalkörper hervorgerufenen Veränderungen wären zunächst zu unterscheiden solche, die sich einfach als direkte Zerstörungen von Organanlagen dokumentieren, und anderseits solche, die als Folgen einer durch den Druck herbeigeführten Entwicklungshemmung angesehen werden müssen.

Als durch Zerstörung bereits mehr oder weniger differenzierter Teile der Keimscheibe hervorgerufen müssen Defekte bezeichnet werden, wie sie besonders die in den Tafelfiguren 4, 7, 9, 10, 11, 15 und 19 dargestellten Embryonen aufweisen. So fehlt dem Embryo Prot.-Nr. 25 (Taf. VII, Fig. 4) die eine seitliche Rumpfhälfte fast ganz, treten ferner bei den in den Tafelfiguren 7, 9, 10, 11 dargestellten Embryonen Defekte auf, die verschiedene Partien des Rumpfanteiles betreffen; bei den Embryonen Prot.-Nr. 10 (Taf. XI, Fig. 19) sowie Prot.-Nr. 42, 43, 50 (welch letztere nicht abgebildet sind) hatte sich bloß der Kopf und ein kurzes anschließendes Rumpfstück — letzteres gewöhnlich abnorm — entwickelt, während die übrige Anlage zerstört worden war. Ja, es kam in einzelnen Fällen zur Zerstörung der ganzen Anlage, so daß sich überhaupt kein Embryo entwickelte.

Was für den ganzen Embryonalkörper gilt, gilt auch für das Medullarrohr im speziellen. Auch hier kam es in einzelnen Fällen



zu einer Zerstörung bereits gebildeter Teile entweder dadurch, daß durch direkten Druck des Deckglases die dorsale Lamelle des bereits geschlossenen Medullarrohres zerstört wurde, was besonders dann der Fall war, wenn die Deckgläser quer über die Keimscheibe gelegt wurden, wie in den Fällen Prot.-Nr. 21 (Taf. X, Fig. 14) und Prot.-Nr. 80 (Taf. X, Fig. 15) sowie in den Fällen Prot.-Nr. 44 und 48 (Taf. VIII und IX, Fig. 8 und 12) und Prot.-Nr. 75, wo es zu einer Zerstörung der seitlichen Wand kam (siehe auch die Textfiguren 20, 22, 30, 33).

Oder aber es wurden durch eine Blutung in das Medullarrohr oder in dessen Umgebung verschiedene Teile der Wand des Medullarrohres durchbrochen und gingen auf verschieden großen Strecken zugrunde, wie dies besonders die mikroskopische Untersuchung der Embryonen Prot.-Nr. 39 (Taf. VIII, Fig. 7), Prot.-Nr. 9 (Taf. IX, Fig. 10) und Prot.-Nr. 37 (Taf. IX, Fig. 11), speziell für den Kopfanteil dieser Embryonen, erwies. Diese Blutungen waren entweder direkt auf den Druck des Deckglases an der betreffenden Stelle zu beziehen oder als fortgeleitete zu betrachten (vgl. die Beschreibung des Embryo Prot.-Nr. 37).

In einer weiteren Reihe von Fällen konnte ein entwicklungshemmender Einfluß des Druckes, und zwar selbst auch auf Körperteile erwiesen werden, welche der Druckwirkung direkt nicht ausgesetzt waren. Hier wäre hinzuweisen auf die mangelhafte Entwicklung der Köpfe der Embryonen, die in den Tafelfiguren 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 18 und 20 abgebildet sind. Die entwicklungshemmende Ursache bildete hier wohl die von dem weiter rückwärts aufgelegten Deckglase in ihrer Gänze niedergedrückte Membrana vitellina. Hierher gehören auch die Fälle von einseitiger Verkümmerung der Embryonen Prot.-Nr. 65 (Taf. VII, Fig. 3), 44 und 48 (Taf. VIII und IX, Fig. 8 und 12) und 45. Ebenso sind hierher zu zählen die Fälle, in denen es nicht zur Entwicklung des Hinterendes des Embryo kam, also jene Embryonen, die in den Tafelfiguren 5, 6, 15, 16, 17 und 18 dargestellt sind. Zu den durch den Druck erzeugten Hemmungsbildungen gehören auch die in einzelnen Fällen beobachteten Gefäßhofdefekte.

Was den entwicklungshemmenden Einfluß des Druckes speziell auf das Zentralnervensystem anlangt, machte er sich besonders bei dem Embryo Prot.-Nr. 65 (Taf. VII, Fig. 3) geltend, bei dem infolge des Druckes die ganze Medullarrinne offen blieb. In anderen Fällen war diese Persistenz der im speziellen natürlich abnorm gestalteten Medullarrinne nur in einzelnen Bezirken des Körpers nachzuweisen, so bei den Embryonen Prot.-Nr. 22 (Taf. X,

Fig. 16) und Prot.-Nr. 71 am Kopfe, bei Prot.-Nr. 10 (Taf. XI, Fig. 19) und Prot.-Nr. 26 (Taf. VII, Fig. 1) in der vorderen Rumpfregion und bei den Embryonen Prot.-Nr. 9 (Taf. IX, Fig. 10), 48 (Taf. VIII, Fig. 8), 44 (Taf. IX, Fig. 12), 38 (Taf. XI, Fig. 18), 49 (Taf. X, Fig. 13) und 68 (Taf. XI, Fig. 17) im hinteren Rumpfabschnitte. Wenn in diesen Fällen der Druck entwicklungshemmend wirkte, so hat er in manchen Fällen anscheinend einen Reiz zur Mehrproduktion gebildet. Unter dem Drucke des Deckglases oder der gespannten Membrana vitellina kam es öfters zu einer Mehrproduktion von Zellen von Seite der Medullaranlage, so in den Fällen Prot.-Nr. 65 (Textfigur 7), Prot.-Nr. 44 (Textfigur 25), Prot.-Nr. 22 (Textfigur 38) und Prot.-Nr. 67 (Textfiguren 50 und 51), deren Folge Verdickung und Faltung der Medullarwand war. Auch Zellwucherungen in den Canalis centralis (Prot.-Nr. 67) resultierten hieraus, auf deren pathologische Bedeutung bereits hingewiesen wurde. In dieser Hinsicht wäre auch noch auf Zellwucherungen von Seite des Ektoderms (Textfigur 37 u. a.) sowie von Seite der Somatopleura (Textfigur 7) hinzuweisen.

Von Interesse, und zwar auch für die normalen Entwicklungsvorgänge, sind jene bereits in der früheren Beschreibung erwähnten Befunde, welche zeigen, daß die Entwicklung der einzelnen Teile des Embryo bis zu einem gewissen Grade unabhängig von den übrigen, also im Sinne der »Selbstdifferenzierung« *Roux'* vor sich gehen kann. So konnte gezeigt werden, daß die Ausbildung des Gefäßhofes unter Umständen auch ohne die gleichzeitige Entwicklung eines Embryo erfolgen kann (welche Tatsache von großer Wichtigkeit für die Erklärung der Entstehung gewisser Geschwülste — der Chorionepitheliome — ist), sowie, daß selbst große, im Gefäßhofe befindliche Defekte auf die Entwicklung der übrigen Teile desselben keinen wesentlichen Einfluß ausüben. Ganz besonders deutlich konnte aber die Selbstdifferenzierung für den Embryonalkörper selbst erwiesen werden. Es zeigte sich nämlich, daß, wenn auch einzelne Teile des Embryonalkörpers, die durch den Druck zerstört worden waren, fehlten, die anderen sich doch in annähernd normaler Weise entwickelten, wobei natürlich die Beziehungen dieser Teile zur Umgebung der Norm nicht entsprechen konnten. So wäre besonders auf den Fall Tafelfigur 4 hinzuweisen, wo sich trotz Fehlens der einen seitlichen Rumpfhälfte die andere weiter, wenn auch nicht ganz normal, entwickelte, wobei besonders die selbständige Ausbildung der Ursegmente auffällt. Besonders schöne Beispiele für die Selbstdifferenzierung sind auch die in den Tafel-



figuren 5 und 6 dargestellten Embryonen, welche lehren, daß die Differenzierung der vorderen Rumpfhälfte von der hinteren unabhängig ist. Bei diesen Embryonen machte sich auch eine Art Regulationsbestreben insoferne geltend, als eine scharfe Abschnürung des gut entwickelten Körperteiles gegenüber dem in der Entwicklung zurückgebliebenen auftrat. Derartige regulatorische Bestrebungen fanden sich übrigens auch in anderen Fällen, im speziellen auch am Medullarrohr, so in den Fällen Prot.-Nr. 2 und Prot.-Nr. 67, wo sich die beiden getrennten Hälften des Medullarrohres zu je einem neuen Medullarrohr umformten. Weitere Beispiele für Selbstdifferenzierung sind auch die in den Tafelfiguren 7, 9, 10, 11, 15 und 19 dargestellten Embryonen.

Aus diesen Untersuchungen geht demnach hervor, daß es tatsächlich möglich ist, durch Druck, der in einem sehr frühen Stadium auf die Keimscheibe ausgeübt wird, Mißbildungen hervorzurufen, die als Myeloschisis bezeichnet werden müssen, und sind diese Mißbildungen entstanden entweder dadurch, daß durch den Druck des Deckglases die dorsale Decke des bereits geschlossenen Medullarrohres zerstört wurde (in einigen wenigen Fällen), oder aber dadurch, daß, wie in vielen Fällen gezeigt werden konnte, durch den ausgeübten Druck die Medullarwülste an ihrem Verschlusse zum Medullarrohr gehindert wurden, also die Medullaranlage im Stadium der Medullarrinne verharrte.

Außer diesen von vorneherein beabsichtigten Ergebnissen ergaben die vorangegangenen Untersuchungen auch noch Tatsachen, welche nicht direkt mit dem angestrebten Zweck der Untersuchungen im Zusammenhange standen, die aber zum Teil für die Erkenntnis der normalen Entwicklung des Embryo von Interesse sind. Es bilden die diesbezüglichen Befunde von Selbstdifferenzierung und Regulationsbestrebung eine neuerliche Bekräftigung von Tatsachen, die schon von anderer Seite in klarerer und reinerer Weise, weil an besser hierzu geeignetem Tiermaterial ausgeführt, festgestellt worden sind.

Es frägt sich nun, sind diese durch die Experimente an Entenkeimscheiben gewonnenen Resultate etwa insoferne zu verwerten, als sich aus ihnen Schlüsse ziehen lassen, die auch auf die beim Menschen auftretende Myeloschisis anzuwenden wären? Ich glaube diese Frage mit: Ja beantworten zu müssen.



Es wäre freilich instruktiver, wenn derartige Versuche an Säugetieren vorgenommen werden könnten. Die Verhältnisse bei diesen liegen aber so, daß ein zielbewußter Eingriff in einem Stadium, wie es für unsere Experimente notwendig war, nicht unternommen werden konnte. Ich glaube daher, daß man sich mit den an Embryonen von Vögeln, als den in der Tierreihe den Säugern zunächststehenden Tieren, gewonnenen Erfahrungen vorläufig wird begnügen müssen.

Die Frage nach der Ursache der Entstehung der Myeloschisis und ihrer verschiedenen Abstufungen beim Menschen hat schon, seit diese Mißbildungen bekannt sind, die pathologischen Anatomen sehr beschäftigt.

Zu allererst wurde ein interner Hydrokephalus mit nachfolgender Sprengung des Medullarrohres als die Ursache für die Bildung der Myeloschisis angesehen, und zwar zuerst von *Ruysch, Haller* und *Sömmering*, später von *Hall*, *Panum*, *Rokitansky, Förster, Ahlfeld.* Dieser Auffassung traten *Fleischmann, Meckel*, *Geoffroy St. Hilaire* entgegen, indem sie als Grund für die Mißbildung eine Bildungshemmung an der Medullaranlage, woraus die Persistenz derselben im Stadium der Medullarrinne resultiere, als das Primäre annahmen. Durch die Untersuchungen *Cruveilhiers* und *Virchows* wurde diese Ansicht unterstützt und diese Autoren nahmen, ebenso wie später *Ranke*, eine unvollkommene Trennung des Markes vom Hornblatt als die Ursache des Bestehenbleibens der Medullarrinne an. *Hofmokl* suchte die Verwachsung des Rückenmarkes mit der äußeren Bedeckung als etwas Sekundäres hinzustellen.

Für die Persistenz der Medullarrinne bei Myeloschisis trat auch *Dareste* ein, der die Untersuchungen von *Martin* und *Tourneux* anführt, die bei einem 9 *mm* langen menschlichen Embryo einen offen gebliebenen Sinus rhomboidalis gefunden hatten.

Dareste, der ähnliche Resultate bei seinen Hühnerembryonen durch Überhitzung erzeugt hatte, nimmt als auslösende Ursache für den Nichtverschluß der Medullarrinne besondere Enge des Amnions an der betreffenden Stelle an.

Lebedeff sah die Ursache der Myeloschisis in einer starken Verkrümmung des Embryos, wobei entweder die Medullarrinne bestehen bleibt oder aber das bereits geschlossene Medullarrohr sich zuerst im sagittalen Durchmesser abplattet, worauf seine hintere Wand zerfällt.

Koch schloß sich der Ansicht *Virchows* und *Rankes* an.

Taruffi nimmt insofern eine exzeptionelle Stellung ein, als er die abnorme Gefäßwucherung in der Zona medullo-vasculosa als das



Primäre ansah, wodurch eine Zerstörung der Medullaranlage entstehe. Die späteren Untersucher schlossen sich im großen und ganzen der Ansicht der früheren Bearbeiter dieser Mißbildung an.

So sprach sich das Londoner Komitee und auch *v. Recklinghausen* für eine primäre Aplasie des Mesoblasten und einen Wachstumsmangel des Blastoderms der Medullarrinne aus. *Muscatello* folgt der Darstellung *v. Recklinghausens.*

Marchand ist der Ansicht, daß es sich in den meisten Fällen um eine unvollkommene Trennung der Medullarplatte vom Hornblatt handelt. Für einzelne Fälle von partieller Rhachischisis glaubt er jedoch auch einen mechanischen Insult als Ursache annehmen zu müssen, z. B. eine abnorme Bildung des Amnions. Dieser letzteren Ansicht sind auch *Perls* und *Duval.* Die Fälle von Knickung oder Schleifenbildung des Rückenmarkes bei Spina bifida, die *v. Recklinghausen* auf ein abnormes Längenwachstum des Rückenmarkes gegenüber der Wirbelsäule zurückführt, erklärt *Marchand* ebenfalls durch Raumbehinderung, welche eine Knickung und Faltung des Medullarrohres bewirke.

Ähnlich wie *v. Recklinghausen* führen *Jacoby* Aplasie der fehlenden Teile und *Petrén* Systemdefekte als Ursachen für das Zustandekommen de Myeloschisis an.

Veraguth, der in seiner Arbeit über Mißbildungen des Zentralnervensystems ebenfalls auf die Ätiologie der Myeloschisis zu sprechen kommt, meint, daß man vor allem bei diesen Mißbildungen zwischen Ursachen primärer und sekundärer Natur unterscheiden müsse. Zu den sekundären rechnet er die Amnionverwachsungen, eventuell Blutungen und abnorme Verwachsungen der Nachbarorgane. Als primäre Ursachen bezeichnet er eine Vergiftung des Keimes und, wie ich aus seinen Äußerungen entnehmen zu können glaube, Hyperthermie der Mutter oder Durchdringen chemischer Noxen durch die Plazenta.

Die Resultate der von mir ausgeführten Versuche sprechen ohne Zweifel dafür, daß durch Druck, also durch mechanische Behinderung des Wachstums Myeloschisis entstehen könne. Als Ursache für das Zustandekommen eines solchen pathologischen Druckes müßten vor allem Veränderungen am Amnion angenommen werden. Daß solche Veränderungen vorkommen, ist bekannt, und sie können entweder durch Mißbildungen desselben oder durch Entzündungsvorgänge an demselben hervorgerufen werden. Es spricht weiter das Anhaften von Amnionteilen in der Gegend der Myeloschisis, wie es ab und zu bei Föten mit dieser Mißbildung beobachtet wurde, direkt dafür, daß in diesen Fällen durch eine abnorme Gestaltung des Amnions, welche



auch zu einer Verwachsung desselben mit der Medullarplatte führte, die Entstehung der Myeloschisis bewirkt wurde; ob diese Einwirkung noch im Stadium der Medullarrinne oder dem des geschlossenen, aber noch nicht von mesodermalen Gebilden dorsalwärts allzusehr überwachsenen Medullarrohres geschah, wird, wie aus den Versuchen hervorgeht, ziemlich denselben Effekt haben. Es können durch Druck auch Blutungen hervorgerufen werden, welche zirkumskripte Stellen des Medullarrohres, die nicht immer gerade dorsal gelegen sein müssen, zerstören können, wie dies ebenfalls in einzelnen Fällen der Versuchsreihe gesehen wurde. Demnach können auch kleinere Defekte am Medullarrohre, die zur Bildung von zirkumskripten Myeloschisen führen können, in zweiter Linie auf pathologischen Druck bezogen werden.

Ich will damit durchaus nicht gesagt haben, daß sämtliche Fälle von Myeloschisis auf die Einwirkung eines pathologischen Druckes zurückgeführt werden müssen, im Gegenteil, ich glaube' daß es wahrscheinlich sehr verschiedene Ursachen für die Entstehung der verschiedenen Formen von Myelo- und Rhachischisis geben wird, Ursachen, die wir ganz allgemein unterscheiden können als solche, die außerhalb, und als solche, die im Embryo selbst gelegen sein können. Ob wir die Frage nach der Art dieser letzteren Ursachen, die uns, wie *Veraguth* ausführt, z. B. auch zur Annahme einer eventuellen Keimvergiftung führt, jemals werden beantworten können, ist allerdings zweifelhaft.

Am Schlusse dieser Abhandlung angelangt, möchte ich nochmals Herrn Prof. Dr. *A. Fischel* für seine liebenswürdige Unterstützung und weiter Herrn Hofrat Prof. Dr. *C. Rabl* für das freundliche Interesse, das er dieser Arbeit, die zum Teile in seinem Institute ausgeführt wurde, entgegenbrachte, bestens danken, sowie auch meinem Chef, Herrn Hofrat Prof. Dr. *H. Chiari,* für die Gewährung der zur Herstellung der Arbeit erforderlichen Mittel aus der Dotation des Institutes.

Prag, im September 1903.

Literaturverzeichnis:

Ahlfeld, Die Mißbildungen des Menschen. 1882.
Braun, zit. bei *Kästner*.
Cruveilhier, Anatomie pathologique. Paris 1824—1842.
Cutore, Anatomischer Anzeiger. 1900.
Dareste, Production artificielle des Monstruosités. 1891, 2. Auflage.
Féré, zit. bei *Schimkewitsch*.



Fischel: *a*) Über Variabilität und Wachstum des embryonalen Körpers. Morphologisches Jahrbuch. 1896, Bd. XXIV. — *b)* Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Teratologie. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1902.

Fleischmann, zit. bei *Marchand*, Spina bifida. S. 17.

Förster, Mißbildungen. 1865.

Fol und *Warynski*, ref. in Fortschritte der Medizin. 1884.

Gerlach, zit. bei *Fischel (b)*.

Gurwitsch, Archiv für Entwicklungsmechanik. 1896, III.

Hall, zit. bei *Marchand*, Spina bifida.

Haller und *Sömmering*, zit. bei *Veraguth*.

Hertwig Oskar, Archiv für mikroskopische Anatomie. 1892, Bd. XXXIX.

St. Hilaire, zit. bei *Marchand*, Spina bifida.

Hofmokl, Wiener medizinische Jahrbücher. 1878.

Jacoby, Virchows Archiv. Bd. CXLVII.

Kästner, Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1897.

Koch W., Beiträge zur Lehre von der Spina bifida. 1881.

Kollmann, Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft. 1893.

Kopsch, Internationale Monatsschrift für Anatomie und Histologie. 1899, Bd. XVI.

Lebedeff, Virchows Archiv. 1881, Bd. LXXXVI.

Lereboullet, zit. nach *Kopsch*.

Marchand, Spina bifida. Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd. XV.

Martin und *Tourneux*, zit. bei *Dareste*.

Meckel, Pathologische Anatomie. 1812.

Mitrophanow, Archiv für Entwicklungsmechanik. 1900, Bd. X.

Muscatello, Archiv für klinische Chirurgie. 1894, Bd. XLI.

Öllacher, Wiener Sitzungsberichte, I. Abteilung. 1873.

Panum, Untersuchungen über die Mißbildungen bei Vögeln. 1860.

Petrén, Virchows Archiv. Bd. CLI.

Ranke, Jahrbuch der Kinderheilkunde. 1878.

Rauber, Zoologischer Anzeiger. 1879.

v. Recklinghausen, Virchows Archiv. 1886, Bd. CV.

Richter, Anatomischer Anzeiger. 1888.

Rokitansky, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1856.

Roux, Gesammelte Abhandlungen. 1895.

Ruysch, zit. bei *Marchand*.

Schaper, Archiv für Entwicklungsmechanik. 1898, Bd. VI.

Schimkewitsch, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. 1903.

Schultze Oskar, Anatomischer Anzeiger. 1899.

Strahl und *Grundmann*, Anatomischer Anzeiger. 1902.

Taruffi, Storia della Teratologia. 1890.

Veraguth, Archiv für Entwicklungsmechanik., 1901, Bd. XII.

Virchow, Geschwülste. 1863, I.

Erklärung der Figuren auf Tafel VII—XI:

Fig. 1. Normal entwickelter Embryo Prot.-Nr. 26, als Vergleichsobjekt bestimmt. *D* Deckglasstück, welches dem hintersten Abschnitt der Embryonal-



anlage auflag und unterhalb dem die Entwicklung verhindert wurde. Vergr. 20 : 1.

Fig. 2. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 11 mit langem, schmalen Kopf. Vergr. 12 : 1.

Fig. 3. Embryo Prot.-Nr. 65 mit offenem Medullarrohr und einseitig ausgebildeten Ursegmenten. Vergr. 19 : 1.

Fig. 4. Embryo Prot.-Nr. 25 mit abnormem Kopfe und größtenteils bloß einseitig ausgebildetem Rumpfe. Vergr. 19 : 1.

Fig. 5. Embryo Prot.-Nr. 47 mit normalem Vorder- und fehlendem Hinterrumpfe. Vergr. 25 : 1.

Fig. 6. Normal gestalteter Embryo Prot.-Nr. 41, jedoch nur bis zur Anlage der vorderen Extremitäten entwickelt. Vergr. 10 : 1.

Fig. 7. Embryo Prot.-Nr. 39, dessen Rumpf am Vorderrande eines großen, durch das aufgelegte Deckglas erzeugten Keimscheibendefektes aufzuhören scheint. Vergr. des Embryos 20 : 1, des Keimscheibendefektes 40 : 1.

Fig. 8. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 48 mit fehlendem Hinterrumpf. Vergr. 20 : 1.

Fig. 9. Embryo Prot.-Nr. 72, von dessen Körper ein Teil vor, ein Teil hinter dem in der Keimscheibe befindlichen Loche entwickelt ist. Vergr. 15 : 1.

Fig. 10. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 9 mit einem Loche in der Keimscheibe. Vergr. 30 : 1.

Fig. 11. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 37 mit einem Loche in der Keimscheibe. Vergr. 11 : 1.

Fig. 12. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 44 mit fehlendem Hinterrumpf. Vergr. 20 : 1.

Fig. 13. Embryo Prot.-Nr. 49 mit langem, schmalen Körper und teilweise unregelmäßig ausgebildeten Ursegmenten. Vergr. 20 : 1.

Fig. 14. Abnorm gestalteter Embryo Prot.-Nr. 21 mit offenem Medullarrohr. Vergr. 20 : 1.

Fig. 15. Folge der Querauflage des Deckglases. Embryo Prot.-Nr. 80. Vergr. 20 : 1.

Fig. 16. Sehr kurzer und ganz abnorm gestalteter Embryo, Prot.-Nr. 22. Vergr. 20 : 1.

Fig. 17. Hinterster Abschnitt eines im übrigen normalen Embryos, Prot.-Nr. 68. Vergr. 22 : 1.

Fig. 18. Embryo Prot.-Nr. 38, dessen hinterstem Abschnitte — bis zu dem in der Figur sichtbaren Striche — ein Deckglas auflag. Vergr. 20 : 1.

Fig. 19. Rudimentär entwickelte Embryonalanlage, Prot.-Nr. 10. Vergr. 15 : 1.

Fig. 20. Abnorm entwickelter Embryo Prot.-Nr. 67 mit Gabelung des hinteren Rumpfabschnittes. Vergr. 22 : 1.

Fig. 21. Abnorm entwickelter Embryo Prot.-Nr. 34, der eine starke Abknickung des Rumpfes zeigt.



(Aus der Prosektur der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien [Vorstand: Prof. R. Paltauf].)

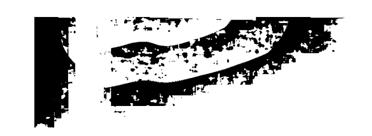
Über lymphatische Leukämie.

Von

Dozent Dr. Carl Sternberg,
Prosektursadjunkt.

(Mit 2 Tabellen im Texte.)

Mit der fortschreitenden Erkenntnis der normalen und pathologischen Histologie des Blutes, die insbesonders an die grundlegenden farbenanalytischen Methoden *Ehrlichs* anknüpfen, gelangte man dazu, für bestimmte Erkrankungen gewisse Blutbefunde als charakteristisch hinzustellen und genau umgrenzte Veränderungen des Blutes für die Diagnose gewisser Krankheiten zu verwerten. Es gilt dies vor allem für die Leukämie. Machte früher die Unterscheidung zwischen pathologischer Leukocytose und leukämischem Blutbefund nicht selten große Schwierigkeiten und konnte *Limbeck* noch 1896 den Satz aussprechen, »daß ein unbedingt gültiger diagnostischer Behelf für die lienomedulläre Leukämie in der Blutveränderung nicht gelegen sein dürfte«, so betonen bereits 1898 *Ehrlich* und *Lazarus*, »daß die Diagnose einer Leukämie mit absoluter Sicherheit aus dem Blutpräparat allein gestellt werden kann«. *Ehrlich* ging noch einen Schritt weiter und unterschied lediglich auf Grund des Blutbefundes zwei Formen der Leukämie, eine lymphatische Leukämie, welche durch Vermehrung der Lymphocyten im Blute, und eine myelogene Leukämie, welche durch einen Blutbefund charakterisiert ist, der den Ausdruck einer Wucherung des myeloiden Gewebes darstellt. Früher wurden nach dem vornehmlichen Sitz der pathologischen Veränderung (in der Milz oder in den Lymphdrüsen) eine lienale und eine lymphatische Leukämie unterschieden *(Virchow)*, nach der *Ehrlich*schen Lehre muß aber »der Blutbefund die Art der Leukämie ergeben (ob lymphatisch oder myelogen), der Organbefund, namentlich der klinische, kann nur Aufschlüsse über die Regionen gewähren, von denen das pathologische Produkt ausgeht« *(Pinkus)*. Noch schärfer formuliert *Ehrlich* selbst



seine Lehre, indem er sagt, »daß die mikroskopische Blutuntersuchung im gefärbten Trockenpräparat allein, ohne Zuhilfenahme irgendwelcher anderer klinischer Methoden imstande ist zu entscheiden, ob bei einem Patienten eine Leukämie vorhanden ist und ob dieselbe der lymphatischen oder der myelogenen Form angehört«.

Diese Lehre blieb nicht unwidersprochen, und insbesondere ist es die lymphatische Leukämie, die bis auf den heutigen Tag den Gegenstand zahlreicher und eingehender Untersuchungen bildet. Es handelt sich hierbei in erster Linie um die Frage, ob die Leukämie eine einheitliche Erkrankung ist, welche stets vom Knochenmark ausgeht, oder ob die lymphatische Leukämie im Sinne *Ehrlichs* als Wucherung des gesamten lymphoiden Gewebes in einen Gegensatz zur myelogenen Leukämie, der Wucherung des myeloiden Gewebes zu stellen ist, und ob es sich hierbei um zwei Prozesse mit ganz verschiedener Ätiologie *(Ehrlich)* handelt.

Es muß aber auch die Frage, die bisher fast keine Berücksichtigung fand, aufgeworfen werden, ob die lymphatische Leukämie eine einheitliche Erkrankung ist, d. h. ob der lymphämische Blutbefund einem einheitlichen Krankheitsbilde entspricht und ob derselbe berechtigt, die Diagnose Leukämie zu stellen.

Alle lymphatischen Leukämien sind nach *Ehrlich* »durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen, und zwar besonders der größeren Zellformen gekennzeichnet«. *Ehrlich* und seine Schüler unterscheiden nämlich zwischen kleinen und großen Lymphocyten, von welchen letztere zwei- bis dreimal so groß wie die roten Blutkörperchen sind. Nach *Pinkus* treten bei der akuten lymphatischen Leukämie die kleinen Lymphocyten an Häufigkeit meist zurück, so daß das Blutbild von den großen Lymphocyten beherrscht wird, »eine bestimmte Regel läßt sich für das Verhältnis der großen Lymphocyten zu den kleinen nicht aufstellen«.

Im folgenden soll nun die Frage nach der Einheitlichkeit des lymphämischen Blutbefundes auf Grund anatomischer Untersuchungen an sieben einschlägigen Fällen erörtert werden, zuvor sei aber eine Bemerkung bezüglich der Technik der histologischen Untersuchung vorausgeschickt. Es wurde bereits von verschiedenen Seiten hervorgehoben, daß eine Klarstellung vieler, die Leukämie und verwandte Erkrankungen betreffender Fragen nur von vergleichenden Untersuchungen der Zellen des Blutes und der erkrankten Organe zu erwarten sei. Da es bei Schnittfärbungen nach den gebräuchlichen histologischen Methoden nicht gelang, die verschiedenen Formen der Zellgranula zur Darstellung zu bringen, so werden in neuerer Zeit



gewöhnlich Quetsch- oder Abstreifpräparate des Knochenmarkes und der Milz in analoger Weise wie Blutpräparate behandelt und gefärbt. Auf diese Weise erhält man wohl Aufschlüsse über die beiläufige histologische Zusammensetzung der betreffenden Organe, doch läßt diese Methode viel zu wünschen übrig, da sie natürlich keine Gewähr dafür bietet, ob die einzelnen Zellen aus den Blutgefäßen stammen oder wirklich aus dem Organparenchym ausgepreßt wurden, da man ferner kein Bild über das Mengenverhältnis, Lagerung und Anordnung der verschiedenen Zellarten erhält und oft Zellen, die nur in geringer Zahl vertreten sind, auf diese Weise der Untersuchung entgehen können. Verwertbare Resultate kann hier nur eine Granulafärbung im Schnitte ergeben. Nach mehreren vergeblichen Versuchen (vor allem mit der *Biondi-Heidenhain*schen und der *Romanowsky*schen Färbung) erhielt ich recht zufriedenstellende Resultate durch Verwendung der *Ehrlich*schen Triazidfärbung. Nach vorsichtiger Konservierung in Sublimat-Pikrin werden die Stückchen in Paraffin eingebettet und in möglichst dünne Schnitte zerlegt; Schnitte, die dicker als 5—6 μ sind, sind für die Granulafärbung im allgemeinen nicht zu brauchen. Auch ist darauf zu achten, daß nach der Jodierung der Stückchen oder Schnitte die Jodfärbung durch gründliches Auswaschen in Alkohol und Wasser aus dem Präparate entfernt wird. Die Schnitte werden sodann ganz kurze Zeit in verdünnter *Ehrlich*scher Triazidlösung gefärbt, eine genauere Angabe ist nicht möglich, da der Grad der Verdünnung und die Dauer der Färbung sich nach der Beschaffenheit und dem Alter der Farblösung richten muß. Sodann werden die Schnitte kurz mit stark verdünnter Essigsäure (etwa 1 : 1000 bis 1 : 3000) abgespült, in Wasser eingetaucht, sodann direkt mit absolutem Alkohol behandelt, bis sie einen bläulichen oder blaugrünen Farbenton zeigen, in Xylol aufgehellt und in Kanadabalsam eingeschlossen. Ein gelungenes Präparat zeigt bei dieser Färbung, die sich im wesentlichen mit der *Arnold*schen Angabe deckt, die roten Blutkörperchen leuchtend orange (nicht rot!), die Kerne der kernhaltigen roten Blutkörperchen wie die der Lymphocyten (kleine Lymphocyten *Ehrlichs*) dunkelgrün, die Kerne der größeren einkernigen Leukocyten (große Lymphocyten *Ehrlichs*) blaßgrün (von den kleineren Formen sehr deutlich unterschieden), die der polynukleären Leukocyten dunkelgrün, die Zwischensubstanz und Fibrin rot gefärbt. Die Granula der Leukocyten zeigen die gleiche Färbung wie im Blutpräparat, die eosinophilen Granula sind mehr weniger intensiv rot oder braunrot, bisweilen leuchtend rot, die Granula der neutrophilen Leukocyten weitaus blässer, graublau, blaßviolett oder braunrötlich gefärbt.



Die Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Fälle:

Fall I. J. H., 65 Jahre, Buchhändler, aufgenommen wegen Urolithiasis am 28. September 1901 auf die II. chirurgische Abteilung des Rudolfspitales; gestorben am 26. November 1901.

Die Krankengeschichte enthält nur Angaben über die Dauer und den Verlauf der Blasenbeschwerden; am 13. Oktober wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen und dabei 3,500.000 Erythrocyten und 410.000 Leukocyten gezählt. Weitere Angaben liegen nicht vor. Am Leichenblut ließ sich jedoch feststellen, daß die Vermehrung ganz ausschließlich die kleinen Lymphocyten betraf. Bei Auszählung der gefärbten Trockenpräparate mit Hilfe der *Ehrlich*schen Blenden fanden sich fast 99% kleine Lymphocyten.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, grazil gebaut, stark abgemagert und abgezehrt. Allgemeine Decke blaß mit bräunlichem Kolorit, in den abhängigen Partien sehr spärliche, hellrote Totenflecke. Rechterseits am Halse sowie in beiden Achselhöhlen und Leistenbeugen vergrößerte Lymphdrüsen tastbar. Die untere Rippenapertur sehr weit, Abdomen eingezogen, in der Mittellinie desselben, 7 *cm* unterhalb des Nabels beginnend, eine 7 *cm* lange, bis zur Symphyse reichende Operationswunde, von der aus man in die Harnblase gelangt. In der Urethra ein mit Heftpflasterstreifen fixierter Verweilkatheter. Die rechte Unterextremität im Kniegelenk gebeugt, dasselbe kugelig aufgetrieben; im oberen Drittel des Unterschenkels, etwas nach einwärts von der Tibiakante, eine 1 *cm* im Durchmesser haltende Fistelöffnung mit glatten Rändern, aus welcher ein Gazestreifen vorragt.

Unterhautzellgewebe sehr fettarm, Muskulatur welk, Lagerung der Baucheingeweide normal. Die beschriebene Operationswunde reicht nur bis zur Umschlagstelle des Peritoneums an der Harnblase, ohne daß dieses selbst eröffnet ist.

Die Knorpel der ersten und zweiten Rippe beiderseits verkalkt; im linken Pleuraraum etwa ein Eßlöffel klaren gelblichen Serums. Die linke Lunge an der Spitze leicht adhärent, ihre Pleura sonst glatt, namentlich über dem Oberlappen mit einzelnen weißen Pünktchen und Fleckchen bezeichnet. Am Durchschnitt findet sich in den Bronchien des Unterlappens gelbgrüner, eiteriger Inhalt, aus den größeren Ästen der Pulmonalarterie lassen sich grauweiße, speckige Blutgerinnsel auspressen. Gegen die Basis des Unterlappens zu finden sich vereinzelte, knopfförmig vorspringende, bronchopneumonische Herde; in der Spitze des Oberlappens findet sich entsprechend der Anwachsungsstelle eine kleine, schwarz pigmentierte Schwiele, sonst das Gewebe lufthaltig. Die rechte Lunge sehr voluminös, im Oberlappen und den rückwärtigen Anteilen des Unterlappens derb, die Pleura des Oberlappens matt, mit zarten, fibrinösen Auflagerungen bedeckt, die des Unterlappens glatt und glänzend. Am Durchschnitt der Oberlappen mit Ausnahme der vordersten Anteile grau hepatisiert, der Unterlappen in seinem rückwärtigen Anteile graurot hepatisiert, in seinen vorderen Anteilen sowie der Mittellappen lufthaltig. In den Bronchien eiteriger Inhalt, in den Ästen der Pulmonalarterie weiße Gerinnsel.

Im Herzbeutel etwa ein Eßlöffel klaren Serums. Das Epikard über der Spitze des linken Ventrikels durch Ödem blasenförmig abgehoben, das Herz klein, in beiden Ventrikeln mäßige, gelbweiße, speckige Gerinnsel. An der Kommissur beider Segel der Mitralklappe zarte, feinwarzige Exkreszenzen, sonst die Klappen zart und schlußfähig. Das Herzfleisch braun, ziemlich fest. Die Aortenintima glatt, die Koronararterien frei.

Die Milz, $19 \times 13 \times 5^1/_2$ *cm*, plump, mit einer Kerbe am medialen Rand; die Kapsel im allgemeinen glatt, einzelne weiße Verdickungen aufweisend. Am Durchschnitt graurot, die Pulpa ziemlich dicht, wenig Saft gebend. Auf einem median geführten Schnitt sind zwei zirka kirschkerngroße, von der übrigen Pulpa gut abgegrenzte Knoten von der Farbe und Konsistenz des Milzgewebes erkennbar.

Die Leber, $27 \times 20 \times 6^1/_2$ *cm*, an ihrer vorderen Fläche teilweise mit dem Zwerchfell verwachsen, scharfrandig; ihre freie Oberfläche glatt, gelbbraun und weiß marmoriert, indem allenthalben weiße Streifchen und Fleckchen durch die Kapsel durchschimmern. Am Durchschnitt die Farbe gelbbraun, entsprechend den interazinösen Septen finden sich überall weiße Flecke und Streifen.

Die rechte Niere beträchtlich vergrößert, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, gegen den unteren Pol zu pseudomelanotisch verfärbt, sonst weißgelb; am Durchschnitt die Rinde etwas schmäler, leicht vorquellend, grauweiß, mit völlig verwischter Zeichnung, die Pyramiden und Columnae Bertini verkürzt, Becken und Kelche erweitert, ihre Schleimhaut verdickt und lebhaft injiziert.

Die linke Niere ebenfalls größer, läßt an verschiedenen Stellen durch die Kapsel unregelmäßig begrenzte, heller- bis kreuzerstückgroße, graugrüne Herde durchschimmern; denselben entsprechen am Durchschnitte keilförmige, ebenso gefärbte Herde. Sonst die Niere ebenso beschaffen wie die rechte. Im Becken einige kleine Konkremente.

Die Harnblase ausgedehnt, ihre vordere Wand eröffnet und die Ränder der Inzisionsöffnung an die beschriebene Operationswunde angenäht. Ihre Schleimhaut lebhaft injiziert, stellenweise pseudomelanotisch verfärbt. Im linken Lappen der Prostata ein haselnußgroßer Asbzeß.

Der Magen ausgedehnt, enthält dünnflüssigen, mit festen Partikeln untermengten Inhalt, seine Schleimhaut ziemlich glatt. Die Darmschleimhaut mit Schleim bedeckt, leicht gewulstet, Follikel und Plaques nicht geschwellt.

Die mesenterialen Lymphdrüsen sehr beträchtlich vergrößert, so im Gekröse einer Ileumsschlinge ein über faustgroßes Paket bildend, an welches sich rosenkranzähnlich aneinandergereiht bis nußgroße Lymphdrüsen finden; dieselben sind durchwegs gegeneinander gut abgegrenzt, am Durchschnitt grauweiß oder rötlichweiß, wenig Saft gebend.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen, namentlich längs der kleinen Kurvatur des Magens und längs des Pankreas, sowie die inneren inguinalen Lymphdrüsen ebenfalls vergrößert, bis taubeneigroß, am Durchschnitt ebenso beschaffen wie die mesenterialen Lymphdrüsen.

Nach Herausnahme der Hals- und Brusteingeweide erscheinen die Follikel am Zungengrund sehr beträchtlich vergrößert, Kehl-



kopf, Pharynx, Trachea und Ösophagus ohne Veränderung. Die Lymphdrüsen im hinteren Mediastinum sehr beträchtlich vergrößert, größtenteils stark anthrakotisch pigmentiert, zum Teil auch graurot.

Die Lymphdrüsen an der rechten Halsseite, ferner in beiden Achselhöhlen und beiden Leistenbeugen sehr beträchtlich vergrößert, so namentlich in der linken Axilla ein mächtiges Paket bildend. Die einzelnen Lymphdrüsen sind gegeneinander durchwegs scharf abgegrenzt, die kleineren im allgemeinen mehr graurötlich, die größeren, durchschnittlich taubeneigroßen, grauweiß.

Das Mark der Röhrenknochen dunkelrot.

Bei Präparation der rechten unteren Extremität erweist sich die Muskulatur des Unterschenkels hochgradig abgemagert, die Muskelbündel des Extensor femoris entsprechend dem unteren Drittel des Oberschenkels stark verfettet. Femur und Tibia sind knöchern verbunden, der Condylus internus femoris beträchtlich verdickt. An der vorderen Fläche der Tibia findet sich entsprechend der eingangs beschriebenen Fistel eine runde, etwa 1 *cm* im Durchmesser haltende Kloake, durch welche die Sonde zirka 5 *cm* weit nach aufwärts in den Knochen vorgeschoben werden kann. Die Tibia ist in ihrer Mitte spindelig aufgetrieben.

Histologischer Befund:

In den folgenden histologischen Beschreibungen wurden als »Lymphocyten« jene einkernigen weißen Blutkörperchen bezeichnet, die einen Durchmesser von höchstens 6—7 μ, einen runden, scharf konturierten, chromatinreichen, intensiv färbbaren, mit Hämatoxylin dunkelblau bis blauschwarz, bei der Granulafärbung dunkelgrün oder blaugrün gefärbten Kern haben, der im allgemeinen wenig oder gar keine Struktur erkennen läßt, oft aber ein bläschen- oder vakuolenähnliches Gebilde enthält; ihr Protoplasma ist meist gar nicht sichtbar oder es umgibt in Form eines schmalen Saumes den Kern oder ist nur an einer Stelle seiner Peripherie als kleine Sichel zu erkennen. Diese Zellen sind identisch mit den *Ehrlich*schen kleinen Lymphocyten.

Als größere einkernige Leukocyten sind Zellen bezeichnet, die durchschnittlich einen Durchmesser von 9—12 μ haben, also etwa eineinhalb oder zweimal so groß wie die roten Blutkörperchen, oft sogar noch größer sind. Sie haben einen runden oder mehr verzogenen und dann unregelmäßig geformten, im allgemeinen scharf, bisweilen aber etwas undeutlich konturierten, blassen, mit Hämatoxylin blaugrau, bei Granulafärbung blaßgrün oder überhaupt nur in den peripheren Anteilen gefärbten Kern, der zwei oder mehrere bläschen- oder vakuolenähnliche Gebilde enthält und oft eine wabige oder fädignetzige Struktur zeigt; das Protoplasma ist oft gar nicht sichtbar, oft bildet es einen schmalen Saum, der aber nicht immer den Kern allseits umgibt; es ist niemals granuliert. Diese Zellen sind identisch

mit *Ehrlichs* großen Lymphocyten, zum Teil auch mit seinen großen mononukleären Leukocyten, mit den »hyperplastischen« oder »hypertrophischen« Lymphocyten, den Riesenlymphocyten, den indifferenten Lymphoidzellen *(Michaelis)*, unreifen Zellen *(Grawitz)*, Lymphogonien *(Benda)*, Markzellen *(Troje)*, Myeloblasten *(Nägeli)*, Cellules médullaires *(Cornil)* etc. Sie sind sehr verschieden groß, bald nur wenig größer als die Lymphocyten, bald übertreffen sie dieselben um ein Vielfaches an Größe, stets sind sie aber durch die beschriebenen Eigenschaften des Kernes zu unterscheiden.

Die Bezeichnung »Myelocyten« wurde streng im Sinne *Ehrlichs* für einkernige, neutrophil granulierte Zellen gebraucht; die übrigen Bezeichnungen bedürfen keiner Erklärung.

Bei Beschreibung der Blutpräparate sind die in allen Fällen — namentlich im Leichenblut — in größerer oder geringerer Anzahl nachweisbaren, teils wie gequollen aussehenden, teils zerfallenden Lymphocyten beziehungsweise größeren einkernigen Leukocyten nicht besonders hervorgehoben, da dieselben im Sinne neuerer Untersuchungen *(Askanazy)* nicht wirkliche Degenerationsformen, sondern wohl Artefakte darstellen.

Lunge (rechter Oberlappen): Die Präparate bieten ein eigentümliches Aussehen dar, indem allenthalben die Gefäße in den Alveolarwandungen mit Lymphocyten vollgestopft sind, so daß bei schwacher Vergrößerung die einzelnen Alveolen durch breite, dunkle Linien begrenzt erscheinen. In den Alveolen Fibrin, desquamierte Epithelien und reichlich Leukocyten; der Inhalt der Alveolen kontrastiert stark gegenüber dem Inhalt in den Gefäßen in der Alveolarwand, indem diese fast ausschließlich Lymphocyten, die Alveolen hingegen polynukleäre Leukocyten enthalten.

Lymphdrüsen: Die Struktur derselben ist meist nur undeutlich erkennbar, da sie enorm zellreich sind, so daß die Grenze zwischen Follikel und Marksträngen oft verwischt ist. Sie bestehen aus Unmassen von Lymphocyten, zwischen denen man nur hie und da ein zartes Retikulum sieht. Sämtliche Blutgefäße, auch die größeren, sind mit Lymphocyten vollgepfropft, so daß sie schon bei Lupenvergrößerung als dunkle Streifen oder Flecke (Querschnitte) sichtbar sind.

Milz: Ebenfalls sehr zellreich, doch ist die Struktur noch deutlich erhalten. Die Pulpa enthält sehr reichlich Lymphocyten; granulierte Elemente fehlen vollständig.

Leber: Die Kapillaren und die größeren interazinösen Gefäße sind mit Lymphocyten angefüllt; in dem interazinösen Bindegewebe finden sich kleinere und größere streifen- und knötchenförmige Herde, die

aus Lymphocyten bestehen, welche in ein weitmaschiges, zartes Retikulum eingelagert sind. Sowohl innerhalb der Kapillaren als in den Infiltraten vereinzelte Myelocyten und einkernige eosinophile Zellen.

Knochenmark: Sehr zellreich, und zwar in weitaus überwiegender Zahl aus Lymphocyten zusammengesetzt; dazwischen finden sich beträchtlich spärlicher, aber immerhin noch recht zahlreich Myelocyten, in viel geringerer Menge ein- und mehrkernige eosinophile Zellen und polynukleäre Leukocyten; daneben sehr spärliche kernhaltige rote Blutkörperchen sowie da und dort Riesenzellen vom Charakter der Myeloplaxen.

Blutgerinnsel: In ein zartes Fibrinnetz eingeschlossen liegen fast ausschließlich Lymphocyten.

Fall II. C. P., 67 Jahre. Diener, aufgenommen am 19. März 1903 auf die Hautabteilung des Rudolfspitales; gestorben am 20. März 1903.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß Patient sich seit 6. März unwohl fühlt und namentlich an Kopfschmerzen leidet, am 13. März bemerkte seine Frau »Wimmerln« im Gesichte des Patienten; der Ausschlag breitete sich rasch über den ganzen Kopf, Stamm und Extremitäten aus. Seit 13. März klagt Patient wiederholt über Frösteln, am 16. März trat eine Schwellung der Augenlider auf. Bei der Kürze des Spitalsaufenthaltes konnte das Blut intra vitam nicht untersucht werden. Im Leichenblut wurde eine ganz enorme Vermehrung der farblosen Elemente gefunden; nach Auszählung an gefärbten Trockenpräparaten war das Verhältnis w : r ungefähr 1 : 14. Unter den weißen Blutkörperchen fanden sich 95·6% (kleine) Lymphocyten, 3·1% große einkernige Leukocyten, 1·3% polynukleäre Leukocyten.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, gut genährt, die allgemeine Decke zeigt folgende Veränderungen: Im Gesicht, in den Augenwinkeln, an der Unterlippe eiterige Borken, an der Stirne, der rechten Gesichtshälfte und der Unterkiefergegend zahlreiche bläuliche, livide, hanfkorn- bis hellerstückgroße, teilweise konfluierende Blasen, daneben rundliche, schwarz gefärbte, trockene Stellen von Linsengröße und darüber, so zwei größere ober und unter dem rechten Jochbogen. An der Stirne erkennt man über den lividen Flecken vertrocknende, im Zentrum eine eiterige Borke bildende Blasen. An der linken Gesichtshälfte im allgemeinen dieselben Veränderungen, nur fehlt die stark livide Färbung und erscheinen einzelne lichter rote, linsen- und darüber große Flecke mit Blasenbildung. Die behaarte Kopfhaut ebenso mit zahlreichen verkrusteten Effloreszenzen und einem Streupulver bedeckt. An der Lid- und Haargrenze eine große, 5—6 *cm* im Durchmesser haltende, im Zentrum eiteriggelb verfärbte, an der Peripherie blau durchschimmernde Stelle, an der ebenfalls die Epidermis zur Blase abgehoben ist, teilweise fehlt, so daß das dunkelbraune, vertrocknete Korium an einer kreuzergroßen Stelle freiliegt. Beiderseits in der Schultergegend, dann an der Außenfläche des Schultergelenkes, der Vorderfläche der Brust zahlreiche, dicht stehende, konfluierende, bläulich durchschim-



mernde Blutaustritte, über denen linsen- bis bohnengroße, vertrocknende, teilweise im Zentrum etwas gelblich verfärbte Blasen gelegen sind, die an der Außenseite des rechten Oberarmes geöffnet sind und schwarzrote, mit trockenen Borken besetzte Geschwüre bilden. Auch sonst am Hals, an der Brust und dem Abdomen vereinzelte, feinste Blutaustritte, von denen einige hirsekorngroße bereits mit einer Blase versehen sind. Dieselben Effloreszenzen finden sich an den Armen, wo an der Innenfläche die feinsten flohstichartig, nicht erhaben sind, etwas größere, wie jene an der Streckseite, deutlich erhaben erscheinen. In der Inguinalgegend wie an der Außenseite der Oberschenkel stehen diese blasigen Effloreszenzen auf hämorrhagischem Grunde, ziemlich dicht, stellenweise konfluierend, ebenso am Mons veneris. Die größeren Effloreszenzen sind eiteriggelb, die kleineren rötlich durchscheinend. Auch an den Unterschenkeln und in der Kniegegend finden sich einzelne größere und zahlreiche kleinere Knötchen. Einzelne hämorrhagische Blasen sitzen am Fußrücken, woselbst die hirsekorngroßen Blutaustritte erhaben erscheinen. Die Gegend beider Kniescheiben und die Haut unmittelbar über denselben ist frei, ebenso die Außenseite der Oberarme, Ellbogen und die hinteren Flächen beider Oberarme, von einzelnen kleineren Effloreszenzen abgesehen. An der Rückseite des Stammes die Blutaustritte mit blasiger Abhebung der Epidermis sehr zahlreich, dicht konfluierend, von den größeren sind die Blasen infolge des Aufliegens teilweise eingerissen und abgehoben, so daß ein hellgerötetes Korium bloßliegt. Gesäßgegend fast frei, auch die Außenseite der Unterschenkel, der Fersengegend, die Planta pedis vollständig frei, die Haut des Penis und das Skrotum ebenfalls mit den blasigen Effloreszenzen und Blutaustritten bedeckt.

Unterhautzellgewebe fettreich, feucht, über dem Thorax linkerseits ödematös, die Ödemflüssigkeit klar, etwas gelblich; auch das Zellgewebe am Halse ödematös. Muskulatur des Abdomens trocken, braunrot, an der Vorderseite der Brust feucht und lichter. In den Venen dunkles, flüssiges Blut.

Schilddrüse klein, braunrot, im linken Lappen ein bohnengroßer, verkalkter Knoten; Schleimhaut der Trachea bläulich livid verfärbt; beide Lungen frei, an der Pleura der linken Seite braunrote Blutaustritte, von denen größere an der medialen Seite des Unterlappens sich etwas härter anfühlen.

Das Gewebe des Unterlappens mäßig blutreich und lufthaltig, zeigt am Durchschnitt vereinzelte, kaum linsengroße, braunrote Herde von demselben Aussehen wie jene an der Pleura, dieselben sind luftleer, gekörnt; der Oberlappen vorne luftreicher, hinten ödematös und von zahlreichen braunroten Herden durchsetzt, die in keiner Beziehung zu den kleineren Bronchien stehen. Die rechte Lunge etwas größer, auch an den Rändern gedunsen, zeigt zahlreiche hellerstückgroße, braunrote Blutflecke, denen entsprechend man ebenfalls fast knötchenartig sich anfühlende Herde im Lungengewebe tastet. Diese erweisen sich im Oberlappen als luftleer, gekörnt, braunrot, die abstreifbare Flüssigkeit nur blutig und wässerig, nicht trübe und nicht viszid; dieselben Veränderungen zeigt der rechte Unterlappen, der auch stark ödematös ist, doch sind die beschriebenen Herde hier nicht so ausgedehnt und konfluieren nicht.

Im Herzbeutel eine leicht getrübte, gelbbraun gefärbte Flüssigkeit; das Herz entsprechend groß, reich mit Fett umwachsen, schlaff, zeigt an der Herzspitze einige undeutlich begrenzte, rötliche Flecke, ebensolche im Fettgewebe über dem linken Ventrikel und der Vorhofsgrenze, das Epikard völlig glatt. In beiden Ventrikeln locker geronnenes, schwarzes Blut, die Klappen zart und schlußfähig, die Intima der Aorta mit einzelnen gelblichen Plaques besetzt, sonst glatt, das Herzfleisch gelbbräunlich, mürbe und sehr leicht zerreißlich.

Lagerung der Baucheingeweide normal, die Serosa zart, das Gekröse sehr fettreich.

Die Leber ziemlich groß, fühlt sich etwas härter an, mit einem harten, zugeschärften Rand, einer Rippenfurche über dem rechten Lappen, einer zarten Kapsel, an welcher hirsekorngroße bis linsengroße, dunkelrote, beim Liegen an der Luft heller werdende, im Zentrum weißgelbliche Herde sichtbar sind. Außerdem erscheint am rechten Lappen, namentlich an seiner Kuppe, zwischen den Azinis deutlich eine bräunlich marmorierte Zeichnung. Am Durchschnitt das Lebergewebe ebenfalls derber, die Zeichnung undeutlich, im allgemeinen auf einem fast gelbbraunen Grunde kaffeebraun gezeichnet; stellenweise, entsprechend den Herden an der Oberfläche, Gruppen von Azini etwas stärker hervortretend und zwischen ihnen deutlich interazinöses Gewebe sichtbar.

Die Milz vergrößert, ausgedehnt, mit dem Zwerchfell verwachsen durch teils fädige, vaskularisierte, teils rotbraun gefärbte Membranen. Wo die Kapsel von Pseudomembranen frei ist, erscheint sie mit knorpelharten, weißen Knötchen und Plaques besetzt, dazwischen braunrot und blaurot punktiert. Das Gewebe derber, zeigt am Durchschnitt eine dunkelbraunrote, etwas dichtere Pulpa, ferner am oberen Pol eine Gruppe schwarzrot gefärbter, leicht prominenter, hanfkorngroßer Herde, wie einzelne auch sonst in der Pulpa zerstreut sind.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen etwas vergrößert, weich, braunschwarz gefärbt, erscheinen am Durchschnitt rostbraun gefleckt. Einzelne in der Tiefe des Fettgewebes gerade über den Gefäßen gelegene Drüsen erscheinen oberflächlich teils lichtrot, teils etwas orange gefärbt und zeigen auch am Durchschnitt bei einer außerordentlich markähnlichen Beschaffenheit der Drüsensubstanz rostbraune Flecke.

Die linke Niere in eine reichliche Fettkapsel gehüllt, erscheint von gewöhnlicher Größe, etwas schlaffer, ihre Oberfläche glatt, blaßbraun mit Andeutung der Stellulae Verheini und einzelnen bis hanfkorngroßen, weißlichen Flecken. Am Durchschnitt die Rinde blaß, gelbbraun mit verwischter Zeichnung, die Pyramiden licht rotviolett mit sehr deutlicher Streifung, die von den Basen ausstrahlt. Die Schleimhaut des Beckens und der Kelche im allgemeinen blaß, mit einzelnen blässer und dunkler gefärbten Blutaustritten. Die rechte Niere am Eingang ins kleine Becken gelagert, ihre Fettkapsel mächtig, ihre Größe kleiner als die der linken, normal gelagerten Niere, dabei das Organ etwas dicker, die Kapsel zart, durch die abnormen Gefäßeintritte stellenweise schwer abziehbar, besitzt einen nach vorne verlagerten Hilus; ihre Oberfläche glatt, am Durchschnitt die Rinde ebenfalls erbleicht, die Pyramiden hellrot, scharf abgegrenzt.[1]

[1] Die Beschreibung der Gefäßversorgung ist hier nicht wiedergegeben.

Die Lymphdrüsen am Hilus der Milz und an der Porta hepatis vergrößert, je nach ihrer Lage oberflächlich schwärzlich verfärbt, sonst rot und bräunlich gefleckt, zeigen am Durchschnitt ein markiges Gewebe mit zahlreichen, dicht stehenden oder auch netzig angeordneten bräunlichen Streifen oder Flecken.

In der Gallenblase dunkelbraungrüne, dickliche Galle.

Das Pankreas etwas fetthaltig, die Läppchen blaßrot, hie und da auch rötlich imbibiert, an einzelnen Stellen aber mehr gelbbräunlich gefärbt.

Der Magen mäßig ausgedehnt, nebst Gasen gallig gefärbte Flüssigkeit enthaltend, seine Schleimhaut mit Schleim bedeckt, an der großen Kurvatur und am Pylorus graugelblich gefärbt, am Fundus blaß, erweicht, an der kleinen Kurvatur einige rötlich gefärbte Flecke, deren Oberfläche leicht eingesunken ist. Die Schleimhaut des Duodenums schiefergrau verfärbt, im unteren Ileum gallig gefärbter, schleimiger Inhalt, die Schleimhaut im allgemeinen blaß, gelblich imbibiert; zirka 50 *cm* oberhalb der Ileocökalklappe ein $^1/_2$ *cm* langes Geschwür in der Schleimhaut mit braunrot imbibierten Rändern, weiter nach abwärts gegen die Ileocökalklappe hin noch mehrere elliptische, oberflächliche Geschwürchen mit orangegelbbraun gefärbten Rändern.

Die Lymphdrüsen an der seitlichen Halsgegend, ferner die axillaren und inguinalen Lymphdrüsen vergrößert, haselnuß- bis maronigroß, weich, ihr Gewebe weißrötlich, medullär, häufig von blutigroten Punkten und Streifen durchsetzt, aber auch ohne solche, markig.

Die Zunge mit festen Borken belegt, unter denen man mehrere schwarzrote, über linsengroße Stellen durchschimmern sieht. Die Schleimhaut des Rachens dunkelviolett, im Rachentrichter über der Ringknorpelplatte auch eine über linsengroße, scharf umschriebene, etwas erhabene, schwarzrote Stelle. Im Ösophagus gelbliche, breiige Massen, das Epithel stellenweise abgehoben und die gerötete Schleimhaut bloßliegend.

Im rechten Humerus und rechten Femur dunkelrotes Mark.

Histologischer Befund.

(Die Erkrankung der Haut wird von anderer Seite eingehend beschrieben werden.)

Lymphdrüsen: Die Abgrenzung der Follikel und Markstränge infolge des enormen Zellreichtums meist nicht möglich; sie bestehen fast ausschließlich aus Lymphocyten, zwischen welchen das Retikulum stellenweise deutlich zu sehen, stellenweise aber durch die Zellenhaufen verdeckt ist. Vereinzelt liegen zwischen den Lymphocyten polynukleäre Leukocyten und Myelocyten. Hie und da finden sich auch in der Drüsenkapsel Züge von Lymphocyten, doch ist die Kapsel nirgends durchbrochen. Einzelne Lymphdrüsen enthalten sehr große Mengen eines goldgelben Pigmentes.

Milz: Nur mäßig zellreich, ihre Struktur deutlich erhalten, in der Pulpa vorwiegend Lymphocyten, dazwischen in geringerer Zahl



größere, einkernige Leukocyten, ferner sehr spärlich Myelocyten und ein- und mehrkernige eosinophile Zellen.

Leber: In den Kapillaren und den größeren Gefäßen sehr reichlich Lymphocyten; in den interazinösen Septen streifen- und knötchenförmige Herde, die fast ausschließlich von Lymphocyten gebildet werden. Sowohl hier als in den Kapillaren sieht man ganz vereinzelt größere, einkernige Leukocyten, die bisweilen eine neutrophile Granulation zu besitzen scheinen, doch ist dieselbe nicht mit Sicherheit nachweisbar. In einzelnen Azinis finden sich in der Umgebung der Zentralvenen kleine Nekrosen, die unregelmäßig begrenzt sind und kleine Blutaustritte enthalten.

Niere: Namentlich in der Rinde, spärlicher auch in der Marksubstanz, finden sich streifen- und knötchenförmige Herde, die nur aus kleinen Lymphocyten bestehen. Diese Herde liegen meist in der Umgebung der Glomeruli und größeren Gefäße, sind im allgemeinen unscharf begrenzt, indem sich Züge von Lymphocyten von solchen Knoten aus zwischen die Harnkanälchen hineinerstrecken.

Speicheldrüsen und Hoden ergeben vollkommen normalen Befund bis auf die starke Füllung der Gefäße mit Lymphocyten.

Knochenmark: Enorm zellreich, und zwar finden sich überwiegend Lymphocyten, daneben ziemlich reichlich Myelocyten, außerdem in mäßiger Zahl eosinophile Zellen (und zwar vorwiegend einkernige), spärlich polynukleäre Leukocyten, ferner kernhaltige rote Blutkörperchen und Riesenzellen vom Charakter der Myeloplaxen.

Fall III. W., 41 Jahre, Beamter. Der Fall stammt aus der Praxis der Herren Prof. *Lang* und Dr. *L. Spitzer*; durch Vermittlung derselben, denen ich für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte, war ich in der Lage, wiederholt das Blut zu untersuchen und die Obduktion im Gremialspital der Kaufmannschaft vorzunehmen. Der Fall wird von Herrn Dr. *L. Spitzer* ausführlich publiziert werden. Die Krankheitsdauer betrug ungefähr $2^1/_2$ Jahre.

Blutbefund.

4. Mai 1902. 4,640.000 rote Blutkörperchen, 242.000 weiße Blutkörperchen, $w:r = 1:19$; Hämoglobin 48%. An den roten Blutkörperchen keine wesentlichen Form- oder Größenunterschiede, spärlich kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten); unten den Leukocyten 92·6% Lymphocyten, 5·2% große, einkernige Leukocyten, 2·2% polynukleäre Leukocyten, keine Myelocyten.



10. Dezember 1902. 276.000 Leukocyten, darunter 98% Lymphocyten, 1·5% große, einkernige Leukocyten, 0·5% polynukleäre Leukocyten.

17. März 1903. 84% kleine Lymphocyten, der Rest fast durchwegs große, einkernige Leukocyten, polynukleäre Leukocyten in verschwindender Anzahl. (Befund nach Rückgang der Lymphdrüsenschwellung.)

20. April 1903. 1,700.000 rote, 200.000 weiße Blutkörperchen, w : r = 1 : 8·5; unter den Leukocyten 95·6% Lymphocyten.

21. Juni 1903. 97% Lymphocyten.

Obduktionsbefund (1. August 1903): Körper mittelgroß, grazil gebaut. Allgemeine Decke am Stamme und namentlich über beiden Schultern ikterisch. An der rechten Thoraxseite nach außen und aufwärts von der Mammillarlinie, in den Seitenteilen beider Thoraxhälften, ungefähr in den Axillarlinien, stippchenförmige, bis hirsekorngroße, bläulich gefärbte Flecke, die alle im Niveau der Haut liegen und denen entsprechend kleine Einlagerungen oder Knötchen tastbar sind. Links seitlich am Abdomen eine Gruppe von fünf hirse- bis hanfkorngroßen, blaurot gefärbten Stellen, denen entsprechend man kleine Knötchen tastet. Rechts seitlich am Abdomen, im Niveau der Haut gelegen, unregelmäßig begrenzte, blaßblaurote bis etwa erbsengroße Flecke. Beiderseits entsprechend dem *Poupart*schen Bande Gruppen aus dicht gedrängten, blaßbraunen, miliaren bis höchstens hanfkorngroßen, unregelmäßig begrenzten Flecken. Entsprechend einzelnen derselben tastet man in der Haut kleine, knötchenförmige Einlagerungen, die aber über das Niveau nicht prominieren. Am rechten Vorderarm an der Beugeseite vereinzelte hirsekorn- bis erbsengroße, blaßbraune Pigmentflecke, von welchen die größeren ein weißes Zentrum haben. Am linken Vorderarm einzelne kleinere, bis hanfkorngroße ebensolche Flecke, die hier an der Beuge- und Streckseite verteilt sind. An der Innenseite des rechten Oberschenkels zwei je zwanzighellerstückgroße Stellen, die blaßlivid gefärbt sind, im Zentrum sich etwas derber narbig anfühlen, weiß verfärbt sind. Ein ebensolcher Fleck an der Innenseite des linken Oberschenkels. An der Streckseite beider Unterschenkel einzelne kleine rote Flecke, etwa bis hirsekorngroß, mit weißem Zentrum. An der Rückseite das Kolorit der Haut im allgemeinen gelbgrünlich, in den abhängigen Partien spärliche blasse Totenflecke. Oberhalb der rechten Spina sup. oss. ilei eine etwa erbsengroße Epithelverdickung der Haut. Die sichtbaren Schleimhäute ganz enorm blaß. Die Skleren blaß, mit ganz leichtem, gelbem Schimmer. Das Zahnfleisch blaß, am Ansatz der Zähne blauschwarz verfärbt.

Der Hals proportioniert gebaut. Beiderseits neben dem M. sternocleidomastoideus, namentlich links, ebenso in beiden Fossae supraclaviculares derbelastische, voneinander gut abgrenzbare Lymphdrüsen tastbar. In beiden Axillae, namentlich in der rechten, vergrößerte, etwa pflaumengroße Lymphdrüsen zu tasten. Die äußeren Inguinaldrüsen beiderseits, namentlich rechts, vergrößert.



Das Unterhautzellgewebe mäßig fettreich. Muskulatur blaß, welk, ziemlich trocken. Aus der Bauchhöhle fließt eine geringe Menge eines klaren, gebbraunen Serums ab. Die Lagerung der Baucheingeweide im allgemeinen normal, nur in der rechten Ileocökalgegend tritt das gasgeblähte Cökum vor, welches ein freies Gekröse hat.

Die linke Lunge frei, nur an der Spitze des Oberlappens locker angewachsen. Im linken Pleuraraume etwa 2—3 Eßlöffel einer klaren gelbbraunen, serösen Flüssigkeit. Die Pleura der linken Lunge glatt und glänzend, über dem rückwärtigen Anteil des Unterlappens mit kleinsten Ekchymosen bezeichnet. Das Gewebe derselben am Durchschnitt allenthalben lufthaltig, mäßig blutreich, von der Schnittfläche fließt eine feinschaumige, klare Flüssigkeit ab. Das Blut in den größeren Ästen der Pulmonalarterie sehr wässerig. In den Bronchien schaumiger Inhalt. Der Oberlappen auffallend blaß, lufthaltig, sehr feucht, von der Schnittfläche fließt reichlich feinschaumige Flüssigkeit ab. An der Spitze des Oberlappens die Pleura schiefergrau verfärbt, an einer kleinen Stelle narbig eingezogen; im Gewebe daselbst eine etwa erbsengroße Schwiele, welche einen hirsekorngroßen, mörteligen Herd einschließt.

Die rechte Lunge in ihrem ganzen Umfange innig angewachsen, ihre Pleura in eine derbe, bis 3 *mm* dicke Schwarte verwandelt, welche in die Interkostalräume hineinreicht. Zwischen dieser Schwarte und den basalen Anteilen des Unterlappens an der Vorderfläche desselben ein kleiner Sack, in welchem sich teils klare Flüssigkeit teils kolloides Fibrin befindet. Der Unterlappen stärker komprimiert, fast luftleer, sein Gewebe verdichtet, ziemlich dunkel gefärbt. Der Oberlappen blaß, stark durchfeuchtet.

In den Lungenarterien das Blut sehr blaß, in den Bronchien feinschaumiger Inhalt.

Der Herzbeutel mit kleiner Fläche frei vorliegend, der thymische Fettlappen reicht bis an die Basis der großen Gefäße, im Herzbeutel mehrere Eßlöffel einer braungelben, klaren Flüssigkeit. Das Herz in beiden Ventrikeln erweitert, namentlich im rechten. Die beiden Ventrikel schlaff, im Epikard über beiden bis stecknadelkopfgroße Ekchymosen. In beiden Herzhöhlen spärliche, blasse, weißgelbe, faserstoffige Massen. Die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch auffallend fahl und blaßgelb, lehmfarben, sehr mürbe und leicht zerreißlich. Die Papillarmuskeln und Trabekel deutlich gelb gestreift und getigert. Das Myokard im linken Ventrikel leicht verdickt.

Die Milz sehr beträchtlich vergrößert, plump, in ihrem größten Längsdurchmesser 24 *cm*, in ihrem Breitendurchmesser 15 *cm*, in ihrer größten Dicke $5^1/_2$ *cm* messend, am medialen Rande mit zwei Kerben, am unteren Pole etwas zugeschärft. Ihre Kapsel im allgemeinen glatt, nur gegen den oberen Pol zu flache, bräunliche Auflagerungen aufweisend, sonst nur stellenweise kleine, streifenförmige, dickere Einlagerungen zeigend. Am Durchschnitt das Gewebe graurot, ziemlich dicht, fast gar keinen Saft gebend, die Follikel deutlich vergrößert, jedoch nicht über hirsekorngroß. Gegen den oberen Pol zu entspricht der früher erwähnten Auflagerung auf der Kapsel ein kleiner, keilförmiger Infarkt. Gegen den unteren Pol zu ein etwa haselnußgroßer Knoten, welcher

dunkelschwarzrot gefärbt ist, gegen die übrige Milzpulpa sich scharf abgrenzt und aus dunkler gefärbtem Milzgewebe zusammengesetzt ist.

Die Leber ziemlich groß, plump, im linken Lappen scharfrandig, im rechten plumprandig, hat einen größten Längsdurchmesser von 27 *cm*, Breitendurchmesser von 22 *cm*, Dicke von $6^1/_2$ *cm*. Ihre Oberfläche ist glatt, allenthalben gesprenkelt mit dichtgedrängten, feinsten, hellroten Ekchymosen, die miliar bis höchstens stecknadelkopfgroß sind und nur gegen den Winkel zwischen Ligamentum coronarium und Ligamentum suspensorium zu größer werden und hier zu etwa hanfkorngroßen Flecken konfluieren. Sonst die Leberoberfläche blaßbraun, läßt überall unregelmäßig begrenzte, grauweiße Fleckchen und Streifchen durchschimmern, so daß die Oberfläche eine deutlich marmorierte Zeichnung aufweist. Am Durchschnitt in den peripheren Anteilen die Azini deutlich erkennbar, blaßbraunrot, in ihrer Umgebung grauweiße Streifen. In den zentralen Anteilen der Leber ist die azinöse Zeichnung nicht mehr sehr deutlich, doch erkennt man auch hier bei genauem Zusehen die einzelnen Azini, in der Peripherie derselben sieht man die lebhaft gefüllten Gefäße. Auf diese Weise kommt eine ganz regelmäßige Zeichnung zustande, indem zwischen den polygonalen und grauweißen Flecken rote Linien sichtbar sind.

Die Gallenblase enthält eine mäßige Menge einer sehr dünnen, hellgelbbraunen Galle.

Die beiden Nieren etwas größer und schlaffer, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche. Dieselbe ist blaß mit lebhafter Füllung der venösen Stämmchen und läßt dabei zahlreiche, etwa erbsengroße und scharf begrenzte, grauweiße nicht vortretende Herde erkennen. Am Durchschnitt die Rinde etwas breiter, leicht verquollen und zeigt allenthalben zwischen den lebhaft gefüllten Gefäßen grauweiße Streifchen und Flecke, die auch in den Col. Bertini deutlich sichtbar sind. Entsprechend den beschriebenen unregelmäßigen Flecken an der Oberfläche finden sich in der Rinde weiße, keilförmige Herde, die etwas härter als die Umgebung sind und sich gegen diese im allgemeinen ziemlich scharf absetzen. In der Peripherie dieser Herde finden sich vereinzelte kleine Ekchymosen. Diese Herde sind namentlich in der linken Niere, die sonst der rechten vollkommen gleich beschaffen ist, etwas zahlreicher.

Die Harnblase klein, enthält eine geringe Menge eines leicht getrübten Harnes. Ihre Schleimhaut sehr blaß. Stellenweise entsprechend der hinteren und seitlichen Wand einzelne kleine, schiefergrau pigmentierte Flecke, sonst ohne Befund

Prostata klein, am Durchschnitt leicht körnig. Am äußeren Genitale und Hoden keine Veränderung.

Die Lymphdrüsen längs des Pankreas vergrößert, ebenso jene längs der kleinen Kurvatur des Magens, und zwar einzelne bis 7 *cm* groß, die meisten haselnuß- bis kirschen- und pflaumengroß. Sämtliche Lymphdrüsen voneinander scharf abgrenzbar, am Durchschnitt markig, grauweiß und graurötlich gefleckt, meist in den zentralen Partien mehr rot gefärbt, die kleineren und größeren Lymphdrüsen ganz gleich, alle ziemlich weich, markig. Längs des oberen Randes des Pankreas

sitzt eine Kette von Nebenmilzen, und zwar lassen sich neun größere, bis kirschengroße, und vereinzelte kleinere zählen. Diese Nebenmilzen zeigen am Durchschnitt gleichen Aufbau wie die Hauptmilz.

Das Pankreas von grobazinösem Aufbau, blaß.

Die mesenterialen Lymphdrüsen, namentlich an der Wurzel des Gekröses durchwegs vergrößert, alle voneinander scharf abgegrenzt, im Durchschnitt markig, im allgemeinen etwas blässer wie die an der kleinen Kurvatur des Magens, doch alle, namentlich die größeren, gleichfalls graurot. Die Größe der einzelnen Lymphdrüsen schwankt im Durchschnitt zwischen Haselnuß- und Pflaumengröße. Doch finden sich zahlreiche kleinere und vereinzelt noch größere Lymphdrüsen.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen längs der großen Bauchgefäße mächtig vergrößert, eine Kette bildend, welche längs beider Arteriae il. comm. ins kleine Becken reicht. Doch sind auch hier alle Lymphdrüsen voneinander scharf abgegrenzt, im Durchschnitt graurötlich gefleckt, marmoriert, weich, sukkulent.

Der Magen enthält spärlich flüssigen Inhalt, seine Schleimhaut mammelonniert, gegen den Pylorus zu mit dicht nebeneinander stehenden, etwa hirsekorngroßen, flach über die Oberfläche prominierenden Knötchen besetzt, welche im oberen Teile des Duodenums sich ebenfalls noch finden und hier bis Hanfkorngröße erreichen.

Die Schleimhaut des Jejunums und Ileums vollkommen glatt, blaß. Im Cökum und Colon ascendens, ebenso im Querkolon ziemlich zahlreiche, bis hirsekorngroße, mäßig harte Knötchen.

Die Follikel am Zungengrund nicht wesentlich vergrößert. Beide Tonsillen etwa pflaumengroß, scharf abgegrenzt, weich, im Durchschnitt in den peripheren Anteilen homogen grauweiß gefärbt, in der linken Tonsille eine mit schmierig-krümeligen Massen gefüllte Krypte.

Die hintere Pharynxwand von normaler Dicke, die Schleimhaut zart, blaß, ohne jede Einlagerung oder Veränderung.

Die Epiglottis in ihrer linken Hälfte normal, die rechte Hälfte gegenüber der linken wesentlich kleiner, indem ein Stückchen ihres konvexen Randes zu fehlen scheint; derselbe ist wulstig verdickt, uneben, leicht gekerbt.

Die aryepiglottischen Falten beiderseits, namentlich rechts, dick, das falsche Stimmband rechts etwas dicker und wulstiger, das wahre Stimmband anscheinend ohne Befund.

Die bronchialen Lymphdrüsen vergrößert, namentlich auf der rechten Seite, woselbst eine bis taubeneigroß ist, sehr weich, rötlich gefärbt, dabei gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Auch die Lymphdrüsen des vorderen Mediastinalraumes vergrößert, graurötlich, ganz analog den früher beschriebenen Lymphdrüsen in der Bauchhöhle.

Die Lymphdrüsen am Halse und in den Supraklavikulargruben durchwegs vergrößert, derbelastisch, voneinander gut abgrenzbar, graurötlich, einzelne blaß, durchschnittlich kirschengroß, die rechtsseitigen etwas kleiner, sonst ebenso beschaffen.

Die Lymphdrüsen in der rechten Axilla ziemlich beträchtlich vergrößert, einzelne bis pflaumengroß, durchwegs voneinander gut abgrenzbar, graurötlich, einzelne blässer.





Die inneren Inguinaldrüsen nicht wesentlich vergrößert, die äußeren Inguinaldrüsen bis pflaumengroß, blaß, voneinander gut abgrenzbar.

Im rechten Femur dunkelrotes Mark, in welchem sich einzelne grauweiße Einsprenkelungen finden. Die Spongiosa des Brustbeins graurot.

Histologischer Befund.

Lymphdrüsen: Struktur erhalten, indem Follikel und Markstränge deutlich erkennbar sind, dabei aber sehr zellreich, und zwar fast durchwegs aus Lymphocyten bestehend, die in ein zartes Retikulum eingelagert sind; zwischen diesen Zellen sieht man nur ganz vereinzelt große, einkernige, runde Zellen; granulierte Elemente nicht auffindbar.

Leber: In den Kapillaren sehr zahlreiche, weiße Blutkörperchen, und zwar fast ausschließlich Lymphocyten; in dem interazinösen Bindegewebe unregelmäßig begrenzte, kleinere und größere Herde; sie bestehen zum größten Teil aus Lymphocyten, zwischen denen sich ganz vereinzelt polynukleäre Leukocyten finden; diese Zellen liegen in den Maschen eines zarten Retikulums.

Niere: Allenthalben verstreut umfangreiche, infarktähnliche Herde, die aus großen Mengen dicht gedrängter Lymphocyten bestehen und nur ganz vereinzelt auch größere, einkernige und polynukleäre Leukocyten einschließen. Einzelne der größeren, einkernigen Leukocyten scheinen neutrophil granuliert zu sein, doch ist dies nicht mit Sicherheit nachweisbar. Diese Herde liegen oft in der Umgebung der Glomeruli, dieselben allseits umhüllend, oder zwischen den Harnkanälchen und komprimieren dieselben; wo solche im Innern der Herde verlaufen, sind sie oft nur als schmale Spalträume erkennbar.

Milz: Sehr zellreich, und zwar fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten bestehend; zwischen denselben finden sich spärlich große, einkernige Zellen, die zum Teil neutrophil granuliert sind, und vereinzelte eosinophile, einkernige Zellen.

Knochenmark: Dasselbe ist enorm zellreich und blutreich. Der größte Teil der Zellen besteht aus Lymphocyten zwischen denen sich auch größere, einkernige Leukocyten finden, von welchen ein Teil neutrophil granuliert ist (Myelocyten), daneben polynukleäre Leukocyten, in sehr geringer Anzahl ein- und mehrkernige eosinophile Zellen und vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Erythrocyten zeigen ganz auffallende Form- und Größendifferenzen.

Fall IV. R. J., 14 Jahre, Buchbinderlehrling, aufgenommen am 21. Oktober 1902 auf die II. medizinische Abteilung des Rudolfspitales, gestorben am 27. Oktober 1902.



Aus der Anamnese ergibt sich, daß Patient bis vor 14 Tagen vollkommen gesund war. Damals bemerkte er, daß das Abdomen größer werde; der Umfang desselben nahm sehr rasch zu und es stellten sich Athembeschwerden ein. Bei der Untersuchung zeigte sich eine starke Druckschmerzhaftigkeit des Sternums und der langen Röhrenknochen; im Laufe der kurzen Spitalsbehandlung trat am 27. Oktober eine Okulomotoriuslähmung, ferner ein Strabismus convergens auf.

Blutbefund: 2,500.000 Erythrocyten, 800.000 Leukocyten. An den roten Blutkörperchen deutliche Form- und Größendifferenzen, spärliche kernhaltige rote Blutkörperchen, darunter ziemlich große Formen. 93·1% große einkernige Leukocyten, 5·1% (kleine) Lymphocyten, 1·8% polynukleäre Leukocyten, keine Myelocyten.

Obduktionsbefund: Körper in Berücksichtigung des Alters klein, allgemeine Decke blaß, auf der Rückseite spärliche blasse Totenflecke; die sichtbaren Schleimhäute sehr blaß, das Sternum entsprechend dem Angulus Ludovici winkelig abgeknickt. Zu beiden Seiten des Halses und in beiden Kieferwinkeln sind etwa haselnußgroße Lymphdrüsen zu tasten.

Die weichen Schädeldecken blaß, das Schädeldach längsoval, leicht asymmetrisch, mit einem größten Längsdurchmesser von 17 *cm*, einem größten Breitendurchmesser von 14½ *cm*, in der Gegend des linken Scheitelbeins etwas stärker ausgebaucht. Die Dura mater an den Nähten fester haftend, sonst glatt, die weichen Hirnhäute zart. An der Konvexität und Basis des Kleinhirnes zahlreiche, bisweilen konfluierende, intermeningeale Hämorrhagien. Die Substanz des Großhirnes stark durchfeuchtet, auf Durchschnitten mit zahllosen, stecknadelkopf- bis erbsengroßen Blutungen bezeichnet; ebensolche finden sich auch in der Substanz des Kleinhirnes.

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur blaßrot, feucht glänzend.

Das Sternum mit der Unterlage fest verwachsen, nur sehr schwer ablösbar. Nach Herausnahme desselben erweist sich das vordere Mediastinum vollkommen ausgefüllt von einer 8 *cm* breiten, derben, mit dem Perikard innig verwachsenen Geschwulst, die ihrer Lage nach der Thymus entspricht und nach oben hin mit zwei stumpfen, zapfenartigen Fortsätzen bis an den unteren Rand der Schilddrüse reicht. Sie hat eine Länge von etwa 14 *cm* und eine durchschnittliche Dicke von 4 *cm*, ihre Oberfläche ist braunrot, die Schnittfläche blaß, grauweiß und rötlich gesprenkelt. Stellenweise, so namentlich gegen den unteren, sich zungenförmig verjüngenden Pol der Geschwulst zu und im oberen, an die Schilddrüse angrenzenden Anteil sind in der sonst ganz homogenen Schnittfläche einzelne erbsen- bis bohnengroße, graurötliche, gegen die Umgebung ziemlich scharf abgesetzte, läppchenartige Bildungen erkennbar.

Beide Lungen frei, nur die Unterlappen an ihrer Basis durch lockere Pseudomembranen angewachsen. Die Pleura beider Unterlappen mit kleinsten Blutungen bezeichnet. Am Durchschnitt das Lungengewebe allenthalben lufthaltig, ziemlich blaß.

Das Herz durch die beschriebene Geschwulst leicht nach abwärts gedrängt, das Epikard, namentlich über dem linken Ventrikel, mit kleinen Ekchymosen bezeichnet. Im rechten Ventrikel spärliche, im linken reich-



liche graurote Fibringerinnsel, die Klappen zart und schlußfähig; das Herzfleisch graurot, etwas mürber; die Aortenintima zart, glatt.

Die Follikel am Zungengrund nicht vergrößert, die Tonsillen klein, Pharynx, Larynx, Trachea und Ösophagus ohne Befund; die bronchialen Lymphdrüsen nicht vergrößert.

Die Milz bis unter den Nabel reichend, $22 \times 13^1/_2 \times 7$ *cm*, etwas weicher, die Kapsel glatt, in umfangreichen, unregelmäßig begrenzten Herden gelbbraun verfärbt, sonst hellrot, am Durchschnitt die Pulpa graurot, mäßig Saft gebend; den erwähnten gelbbraunen Stellen entsprechen gelbweiße, keilförmige Herde (Infarkte).

Die Leber, $27 \times 18 \times 7$ *cm*, plumprandig, derbelastisch, braunrot, mit glatter Kapsel, am Durchschnitt das Parenchym gelbbraun, mit weißen Flecken und Streifen, entsprechend dem interazinösen Bindegewebe.

Beide Nieren von gewöhnlicher Größe, etwas schlaffer, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, am Durchschnitt die Rinde von gewöhnlicher Breite, graurot, ihre Zeichnung deutlich, Pyramiden ebenfalls blaß.

Magen- und Darmkanal ohne wesentlichen Befund, nur im unteren Ileum die Follikel und Plaques beträchtlich vergrößert.

Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsen- bis haselnußgroß, voneinander abgegrenzt, graurötlich, zum Teile markig.

Die Lymphdrüsen am Halse vergrößert, einzelne bis haselnußgroß, mäßig derb, grauweiß bis graurötlich, wenig Saft gebend.

In beiden Oberschenkelknochen dunkelrotes Mark.

Histologischer Befund.

Tumorsaft: Ausschließlich große, einkernige Zellen, die in ihrem morphologischen und tinktoriellen Verhalten nach jeder Richtung mit den großen, einkernigen Leukocyten, die sich im Blute dieses Falles in großer Zahl finden, übereinstimmen; daneben äußerst spärlich Lymphocyten, keine granulierten Zellen.

Milzsaft: Ebenfalls vorwiegend dieselben großen, einkernigen Zellen wie im Blute, daneben spärlich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten, ebenso Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen in sehr geringer Zahl.

Knochenmarksaft: Fast ausschließlich dieselben großen, einkernigen Leukocyten wie im Blut, vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen, ferner polynukleäre eosinophile Leukocyten; keine Lymphocyten, keine Myelocyten.

Tumor: Durch breitere und schmälere Bindegewebssepten werden große Zellnester abgegrenzt, die aus denselben großen, einkernigen Zellen mit blassem, rundem oder ovalem Kern und mehreren Kernkörperchen bestehen, die sich in enormer Menge im Blut finden.

Zwischen diesen Zellen finden sich spärlich Lymphocyten[1]); diese Zellen liegen in einem ziemlich zarten Retikulum. Innerhalb der Nester verlaufen sehr zahlreiche, mit Leukocyten gefüllte Kapillaren. Allenthalben finden sich kleine Blutungen, sowohl in den Zellnestern als in den sie umgrenzenden Bindegewebssepten. Nur vereinzelt sieht man *Hassal*sche Körperchen. Der Tumor zeigt peripher eine breite Kapsel aus derben, homogenen Bindegewebsbalken, doch ist dieselbe nur stellenweise deutlich erkennbar, indem sie meist von denselben großen, runden Zellen dicht infiltriert ist, die sich in breiten Zügen und Nestern in das umgebende lockere Zellgewebe hineinerstrecken. Die beschriebenen läppchenartigen Bildungen im Innern des Tumors zeigen den gleichen Aufbau und die gleiche Zusammensetzung wie die übrige Geschwulst und sind nur durch breitere Septen gegen diese abgegrenzt.

Halslymphdrüsen: Follikel und Markstränge bisweilen noch deutlich abgrenzbar, bestehen aus den bereits mehrfach beschriebenen großen Zellen, die in die Maschen eines teils zarten, teils derberen Retikulums eingelagert sind. Zwischen denselben liegen auch in weitaus geringerer Menge Lymphocyten und ganz vereinzelt Myelocyten, die im allgemeinen etwas größer sind als die großen, einkernigen Zellen. Die Blutgefäße sind mit Leukocyten vollgepfropft.

Leber: In den Kapillaren reichlich große, einkernige Leukocyten; in der Umgebung der Gefäße in den interazinösen Septen finden sich unregelmäßig begrenzte, zellreiche Herde, die überwiegend aus großen, einkernigen Leukocyten[1]) bestehen, zwischen denen in weitaus geringerer Menge Lymphocyten und spärliche Myelocyten und eosinophile Leukocyten liegen.

Niere: In den Glomerulusschlingen und den größeren Gefäßen finden sich sehr zahlreiche große, einkernige Leukocyten; allenthalben verstreut liegen kleine Infiltrate, die ausschließlich aus den beschriebenen großen Zellen bestehen.

Gehirn: Allenthalben verstreut finden sich sehr zahlreiche kleinere und größere, knötchenförmige Herde, die oft untereinander konfluieren und meist im Zentrum ein Blutgefäß enthalten. Sie bestehen aus denselben großen, einkernigen Leukocyten, zwischen welchen oft reichlich rote Blutkörperchen liegen. Die Herde entsprechen den mit freiem Auge nachweisbaren Blutungen.

[1]) Der Unterschied zwischen Lymphocyten und großen, einkernigen Leukocyten tritt in den Schnittpräparaten namentlich bei der Färbung mit der Ehrlichschen Triacidlösung deutlich hervor.



Knochenmark: Dasselbe besteht vorwiegend aus den beschriebenen großen, einkernigen Leukocyten; weitaus spärlicher sind Lymphocyten, in geringer Zahl Myelocyten und eosinophile Leukocyten vorhanden; vereinzelt sieht man auch kernhaltige rote Blutkörperchen: ab und zu Riesenzellen.

Fall V. K. K., 82 Jahre, Magister, aufgenommen am 1. Dezember 1902 auf die Hautabteilung des Rudolfspitales, gestorben am 3. Dezember 1902.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß Patient seit sechs Wochen an starken Atembeschwerden und Husten mit reichlichem Auswurf leidet: seit derselben Zeit besteht auch starkes Hautjucken, seit vier Wochen bemerkt Patient einen Ausschlag auf der Haut. Seit einiger Zeit sind die Füße angeschwollen.

Das Blut wurde intra vitam nicht untersucht; am Leichenblut konnte nach Auszählung an gefärbten Trockenpräparaten ein Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen = 1 : 56 konstatiert werden: unter den Leukocyten fanden sich 30·7% polynukleäre, 46·8% große, einkernige Leukocyten, 22·5% (kleine) Lymphocyten.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, abgemagert; allgemeine Decke blaß, mit einem leicht gelblichen Kolorit. Thorax breit, Abdomen im Niveau des Thorax. In beiden Inguinalgegenden wölben sich eirunde, etwa walnußgroße, derbelastische Tumoren vor. Die Haut an beiden Handrücken mit blauschwarzen, hanfkorn- bis linsengroßen, im Niveau der Haut gelegenen Flecken bezeichnet. An der Beugeseite des rechten Ellbogengelenkes eine Gruppe von hirsekorngroßen, blaßrötlichen, in den obersten Schichten der Haut gelegenen Knötchen, von denen eines im Zentrum ein weißgelbes Pünktchen erkennen läßt; an der Streckseite beider unteren Extremitäten braune Salbenreste, nach deren Entfernung keine Veränderung an der Haut erkennbar ist.

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur dünn, welk, Lagerung der Baucheingeweide normal.

Im linken Pleuraraum eine reichliche Menge leicht getrübter, gelbbrauner Flüssigkeit. Die Pleura des Unterlappens der linken Lunge mit kleinsten, grauweißen, dicht gedrängten Knötchen übersät, vereinzelte solche Knötchen auch in der Pleura des Oberlappens. Die Lunge von mittlerem Luftgehalt, das Gewebe, stark rarefiziert, läßt am Durchschnitt zahlreiche miliare, grauweiße Knötchen erkennen. In der Spitze des Oberlappens eine kleine, strahlige, schwarz pigmentierte Narbe. In der rechten Lunge sowohl an der Oberfläche wie am Durchschnitt zahlreiche feinste, submiliare, grauweiße Fleckchen und Knötchen, sonst das Gewebe lufthaltig. Die Lymphdrüsen im vorderen Mediastinum mächtig vergrößert, zu beiden Seiten der großen Gefäße umfangreiche Pakete bildend, welche einerseits den Oberlappen beider Lungen seitlich, anderseits das Herz nach abwärts drängen, sich längs der Hauptbronchien bis zum Lungenhilus hinziehen und daselbst in das Lungenparenchym eingebettet sind, ohne aber auf dasselbe überzugreifen. Innerhalb dieser Pakete sind einzelne Lymphdrüsen ganseigroß oder noch größer, im allgemeinen gut abgegrenzt, weich



oder derbelastisch. Am Durchschnitt sind sie grauweiß oder graurötlich mit herdweiser schiefergrauer Pigmentierung, markig, zum Teil, so namentlich die Drüsen der rechten Seite, bunt gefärbt, indem auf rötlichem Grunde grauweiße, unregelmäßig begrenzte, oft konfluierende Herde sichtbar sind.

Das Herz im linken Ventrikel beträchtlich erweitert und in seiner Wand verdickt, die Herzhöhlen weit, mit schwarzroten, lockeren Gerinnseln gefüllt, die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch braunrot, ziemlich fest; Aortenintima glatt.

Die Follikel am Zungengrund nicht vergrößert, Tonsillen, Hals- und Rachenorgane ohne Befund. Die Lymphdrüsen des hinteren Mediastinums sehr beträchtlich vergrößert, eine Drüse am Hilus der rechten Lunge hühnereigroß; die einzelnen Drüsen untereinander und gegen die Umgebung gut abgrenzbar, weich, markig geschwollen, am Durchschnitt meist intensiv grauschwarz pigmentiert.

Die Leber von gewöhnlicher Größe, scharfrandig, ihre Oberfläche gelbbraun, läßt namentlich über dem linken Lappen, doch vereinzelt auch über dem rechten Lappen stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, grauweiße Fleckchen und Knötchen durchschimmern. Am Durchschnitt das Parenchym gelbbraun, die azinöse Zeichnung deutlich, allenthalben kleinste, grauweiße Knötchen erkennbar.

Die Milz gut auf das Dreifache vergrößert, mit gespannter Kapsel, die namentlich gegen den unteren Pol zu, doch auch sonst allenthalben in Form grauweißer, knorpelähnlicher Knötchen, Leisten und Platten verdickt ist; am Durchschnitt gleichmäßig marmoriert, indem auf rotem Grunde grauweiße, unscharf begrenzte, stellenweise zu kleineren Herden konfluierende und den hyperplastischen Follikeln entsprechende Flecke erkennbar sind.

Beide Nieren von gewöhnlicher Größe mit fester haftender Kapsel und leicht unebener Oberfläche; dieselbe ist graugelblich und mit zahllosen kleinsten Blutungen bezeichnet. Die Rinde am Durchschnitt verschmälert, graurötlich, ihre Zeichnung ganz verwischt, allenthalben kleine Ekchymosen sichtbar. Pyramiden etwas dunkler, Becken und Kelche ohne Veränderung. Harnblase und Genitale ohne Befund.

Der Magen, stark ausgedehnt, enthält gelbbraunen, wässerigen Inhalt, seine Schleimhaut glatt; im Dünn- und Dickdarm dünnbreiige Massen, die Schleimhaut ohne wesentlichen Befund.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen durchwegs sehr beträchtlich vergrößert, so namentlich längs der ganzen Bauchaorta. Ein großes Paket findet sich entsprechend dem Tripus Halleri, das bis an den Pankreaskopf heranreicht, ferner entsprechend der Teilung der Aorta in beide Aa. iliacae communes. Oberhalb des *Poupart*schen Bandes wölben sich beiderseits mächtig vergrößerte Lymphdrüsen unter dem Peritoneum vor. Die Bauchaorta hochgradig sklerosiert, in ein starres Rohr verwandelt. Die mesenterialen Lymphdrüsen ebenso wie die Darmfollikel nicht vergrößert. Die erwähnten vergrößerten Lymphdrüsen sind im allgemeinen voneinander gut abgrenzbar, durchwegs grauweiß oder graurötlich, zum Teil ziemlich weich, markig.

Die Lymphdrüsen am Halse nicht vergrößert, die axillaren und äußeren inguinalen Lymphdrüsen beiderseits sehr beträchtlich vergrößert, kleinfaustgroße Pakete bildend, die einzelnen Lymphdrüsen anscheinend gegeneinander deutlich abgegrenzt, ebenso beschaffen wie die beschriebenen retroperitonealen und inneren inguinalen Lymphdrüsen.

Im Sternum rotes Mark; das Mark des rechten Femurs in der distalen Hälfte gelbweiß, in der proximalen dunkelrot.

Histologischer Befund.

Lymphdrüsen: Die Struktur ist vollkommen verwischt, Follikel und Markstränge sind nicht mehr erkennbar, vielmehr wird das Gewebe ganz gleichmäßig von dicht nebeneinander in ein spärliches, grobes Retikulum eingelagerten großen, einkernigen Zellen gebildet, die einen runden, die Zelle fast ganz ausfüllenden, blaß färbbaren Kern (insbesondere bei Granulafärbung, bei welcher bloß der Rand des Kernes deutlich grün gefärbt ist und im Innern desselben ein grün gefärbtes, fädig-netziges Gerüst sowie ein rotes Pünktchen sichtbar ist) und einen schmalen Protoplasmasaum haben. Zwischen diesen Zellen finden sich in weitaus geringerer Zahl Lymphocyten, spärlich auch polynukleäre Leukocyten. Daneben sind in sehr geringer Menge Myelocyten, einkernige eosinophile Leukocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden.

Milz: Sehr zellreich, so daß die Struktur kaum stellenweise erkennbar ist. Die Pulpa wird fast ausschließlich von denselben großen Zellen gebildet, die die Lymphdrüsen zusammensetzen und die morphologisch den größeren Leukocyten des Blutes vollkommen gleichen. Nur spärlich finden sich zwischen diesen Zellen Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten, ferner in geringer Anzahl Myelocyten und eosinophile Leukocyten (letztere in etwas größerer Menge als in den Lymphdrüsen) und spärlich auch kernhaltige rote Blutkörperchen. Stellenweise enthält die Milz große Mengen eines goldgelben, grobkörnigen Pigmentes.

Leber: In den Kapillaren etwas reichlicher Leukocyten; zwischen den Acinis knötchenförmige Herde, die vorwiegend aus denselben einkernigen, großen Zellen bestehen, die in den Lymphdrüsen und der Milz beschrieben wurden, und in geringer Zahl Lymphocyten, vereinzelt auch Myelocyten einschließen; eosinophile Zellen wurden hier nicht gefunden.

Niere: Allenthalben verstreut, sowohl in der Umgebung der Glomeruli als auch zwischen den Harnkanälchen, finden sich streifen-



und knötchenförmige Herde, die durchwegs aus den beschriebenen großen Zellen bestehen.

Fall VI. F. D., 51 Jahre, Taglöhnersgattin, aufgenommen am 2. Dezember 1901 auf die IV. medizinische Abteilung des Rudolfspitales, gestorben am 10. Dezember 1901.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß Patientin seit sieben Wochen Schmerzen im Kreuze, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel und zeitweise auch Erbrechen hatte; seit drei Wochen besteht eine Schwellung des Zahnfleisches. Bei der Aufnahme wurde eine ziemlich beträchtliche Stomakace konstatiert, beide Tibien waren auf Beklopfen empfindlich, die Vorderarmknochen waren auf Druck nicht empfindlich. Während des Spitalaufenthaltes traten Netzhautblutungen auf.

Blutbefund 8. Dezember: 1,600.000 Erythrocyten, 30.400 Leukocyten, Verhältnis 1 : 52. Unter den Leukocyten fanden sich 23·7% polynukleäre, 48·7% große, einkernige, 24·3% (kleine) Lymphocyten, 3·3% Myelocyten.

Die klinische Diagnose lautete: Leucaemia acuta.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, grazil gebaut, mäßig genährt, allgemeine Decke blaß, auf der Rückseite spärliche livide Totenflecke. An der Vorderseite des Stammes, und zwar in der linken vorderen Axillarlinie, ferner in der Haut des Abdomens und der rechten unteren Extremität mehrere mit Eiter gefüllte und von einem roten Hof umgebene Bläschen sowie kleine, etwa 2 *mm* im Durchmesser haltende, der Epidermis entblößte Exkoriationen.

Die sichtbaren Schleimhäute sehr blaß, das Zahnfleisch des Ober und Unterkiefers, namentlich in den seitlichen Anteilen und entsprechend den Schneidezähnen, sehr stark aufgelockert, teilweise zu einer pulpösen, schmierigen Masse zerfallen, sonst überall hellgrün verfärbt, mit schmierig-eiterigem Sekret bedeckt.

Längs des Unterkiefers, namentlich rechts, ferner zu beiden Seiten des Halses, in beiden Supraklavikulargruben, in beiden Achselhöhlen und Leistenbeugen tastet man zu Ketten angeordnete oder kleine Pakete bildende Knoten, die offenbar von vergrößerten Lymphdrüsen gebildet werden und voneinander gut abgrenzbar sind.

Bei der Präparation erweisen sich sämtliche äußeren Lymphdrüsen beträchtlich vergrößert, an der Oberfläche und am Durchschnitt hellgrasgrün gefärbt, ziemlich weich, voneinander durchaus gut abgrenzbar.

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur rotbraun, trocken.

Beide Lungen an der Spitze des Oberlappens adhärent, sonst frei; ihre Pleura matt, mit zarten, fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Am Durchschnitt in beiden Lungenspitzen tuberkulöse Schwielen, in den Bronchien krümeliger, mißfarbiger, aashaft riechender Inhalt, das Lungengewebe in der Umgebung der Bronchien in unregelmäßigen Herden infiltriert, luftleer.

Im vorderen Mediastinum ein Paket erbsen- bis bohnengroßer, voneinander deutlich abgrenzbarer Lymphdrüsen, die größtenteils hellgrasgrün gefärbt sind und am Durchschnitt die



gleiche Farbe zeigen; einzelne derselben sind daneben auch stark anthrakotisch pigmentiert.

Der Herzbeutel mit dem Epikard in seiner ganzen Ausdehnung innig verwachsen, schwer ablösbar. Das Herz in beiden Ventrikeln erweitert, die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch gelbbraun, deutlich getigert.

Die Milz auf das $2^1/_2$fache vergrößert, mit glatter Kapsel und braunroter Oberfläche, am Durchschnitte spärlich Saft gebend, in der braunroten Pulpa größere und kleinere Knoten von hellerer Farbe, aber sonst gleichem Aussehen wie das Milzgewebe, erkennbar.

Die Leber von gewöhnlicher Größe, scharfrandig, mit braunroter, marmorierter Oberfläche, indem allenthalben durch die Kapsel grauweiße Flecke und Streifen durchschimmern. Am Durchschnitt die azinöse Zeichnung deutlich, die Schnittfläche braunrot mit weißen Streifen und Flecken.

Beide Nieren etwas größer und derber, die Kapsel stellenweise fester haftend, die Oberfläche im allgemeinen glatt, braunrot. Am Durchschnitt finden sich in beiden Nieren mehrere, zum Teil unregelmäßig begrenzte (so namentlich am oberen Pol), zum Teil kleinere, runde, scharf umschriebene, grasgrün gefärbte Herde. Sonst die Farbe der Rinde graurot bis graugelblich, ihre Zeichnung undeutlich, die Pyramiden blaß.

Harnblase und Genitale ohne wesentlichen Befund; im Fundus uteri ein kleiner Schleimhautpolyp.

Der Magen enthält eine geringe Menge gelb gefärbten, schleimigen Inhaltes; seine Schleimhaut blaß, gewulstet. Im Dünndarm reichlich dünnbreiiger, gelbbrauner Inhalt, die *Peyer*schen Plaques schiefergrau pigmentiert, die Follikel nicht vergrößert.

Die mesenterialen Lymphdrüsen kirschen- bis pflaumengroß, am Durchschnitt und an der Oberfläche grasgrün gefärbt. Die retroperitonealen Lymphdrüsen, namentlich längs der kleinen Kurvatur des Magens und zu beiden Seiten der großen Bauchgefäße, sowie die inneren inguinalen Lymphdrüsen durchwegs sehr beträchtlich vergrößert, voneinander vollkommen abgrenzbar und überall hellgrün gefärbt.

Nach Herausnahme der Hals- und Brusteingeweide zeigen sich beiderseits unter dem Mundhöhlenboden, namentlich links, große Pakete locker voneinander getrennter, meist ziemlich weicher, erbsen- bis pflaumengroßer, an der Oberfläche und am Durchschnitt grasgrün gefärbter Lymphdrüsen. Die rechte Tonsille ist klein, ihre Oberfläche leicht uneben, die linke Tonsille vergrößert, am Durchschnitt ebenso wie die linke in gleicher Weise verändert wie die Lymphdrüsen. Die Follikel am Zungengrund sind nur mäßig vergrößert, von gewöhnlicher Farbe. Der weiche Gaumen und die hintere Rachenwand sind hellgrün gefärbt, zeigen eine unebene, leicht höckerige Oberfläche, indem an derselben flache Wülste, Leisten und Höcker vortreten, die einer diffusen Infiltration durch ein grün gefärbtes Gewebe entsprechen.



Die Schilddrüse in allen Lappen, namentlich im rechten und im Mittellappen, vergrößert, kolloid entartet; der linke Lappen verkalkt. Die Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea ohne wesentlichen Befund. Im linken Hauptbronchus findet sich knapp oberhalb seiner Teilung eine kleine Lücke mit schwarz verfärbten Rändern, die in eine retrobronchial gelegene, zirka pflaumengroße, mit jauchigen, mißfarbigen Massen erfüllte, aus einer anthrakotischen, erweichten Lymphdrüse hervorgegangene Kaverne führt. Diese kommuniziert mit dem Ösophagus durch eine in seinem unteren Drittel an der Spitze eines kleinen, trichterförmigen Divertikels gelegene, 2—3 *mm* im Durchmesser haltende Öffnung.

Die bronchialen Lymphdrüsen im hinteren Mediastinum durchwegs vergrößert, zum Teil intensiv anthrakotisch, zum Teil, namentlich in den Randpartien, grün gefärbt.

Die weichen Schädeldecken blaß, das Schädeldach längsoval, im Hinterhauptsbein kompakt, in den vorderen die Spongiosa erhalten. Die Dura mater gespannt, zeigt an ihrer äußeren Fläche, namentlich längs des Sinus falciformis major, einzelne kleinere und größere, flache, grüne Auflagerungen; ebensolche finden sich an der Schädelbasis über dem linken Felsenbein. An der Innenfläche zeigt die Dura mater weiche, membranöse, ödematöse, gelbliche, von kleinen Ekchymosen durchsetzte Auflagerungen. Die Hirnsubstanz stark durchfeuchtet, blaß, sonst ohne Befund.

Am knöchernen Schädel keine Veränderung nachweisbar, ebenso wenig am Periost der Wirbelsäule oder an den übrigen Knochen bei äußerer Besichtigung. Das Mark des Femur in der oberen Hälfte graurot, mit spärlichen blaßgrünen, streifen- oder knötchenförmigen Einlagerungen, in der unteren Hälfte dunkelrot.

Histologischer Befund.

Lymphdrüsen: In einzelnen Lymphdrüsen ist die Struktur noch deutlich erkennbar, Follikel und Markstränge gut abgegrenzt, in anderen gehen dieselben aber ineinander über, so daß der Aufbau undeutlich ist und allenthalben dicht gedrängte Zellhaufen zu sehen sind, die aus einkernigen, relativ großen Zellen mit großem, blassem rundem, bisweilen gelapptem oder eingebuchtetem Kern mit mehreren Kernkörperchen und relativ reichlichem Protoplasma bestehen. Zwischen diesen Zellen liegen verhältnismäßig ziemlich spärlich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten; ganz vereinzelt finden sich Riesenzellen vom Charakter der Knochenmarksriesenzellen; das Retikulum ist zart und entspricht einer normalen Lymphdrüse. In einigen Lymphdrüsen sind die Lymphsinus sehr weit und mit denselben großen Zellen angefüllt. Bisweilen sieht man Züge solcher Zellen infiltrierend auch in der Drüsenkapsel, von wo aus Nester und Züge sich in das umgebende Fettgewebe hineinerstrecken.



Leber: Die Kapillaren sind weit und enthalten überaus zahlreiche Leukocyten, und zwar vorwiegend große, einkernige, spärliche Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten. Die Leberzellbalken sind schmal. In dem interazinösen Bindegewebe finden sich Herde, die vornehmlich aus denselben großen, einkernigen Leukocyten, daneben auch aus Lymphocyten und spärlichen polynukleären Leukocyten bestehen. Bei Anwendung der Granulafärbung finden sich sowohl innerhalb der Kapillaren als in den Infiltraten relativ reichlich Myelocyten und (in geringerer Zahl) eosinophile Zellen, ferner in mäßiger Menge kernhaltige rote Blutkörperchen.

Milz: Sehr zellreich, ihre Struktur daher nur undeutlich erkennbar. Unter den Zellen der Pulpa überwiegen weitaus die oben beschriebenen großen, einkernigen Zellen, zwischen denen nur spärlich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten liegen. Ganz vereinzelt finden sich auch hier Riesenzellen, die vollkommen Knochenmarksriesenzellen entsprechen. Granulierte Elemente sind nicht mit Sicherheit nachweisbar. Allenthalben verstreut sieht man Blutpigment, das oft in Zellen eingeschlossen ist.

Niere: Sehr zahlreiche, streifen- und knötchenförmige, oft zu größeren Herden konfluierende Infiltrate, die in der Umgebung der Glomeruli oder zwischen den Harnkanälchen gelegen sind und letztere oft auseinanderdrängen. Diese Infiltrate bestehen fast ausschließlich aus den beschriebenen großen, einkernigen Zellen, zwischen denen nur spärliche Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten sichtbar sind. Nicht selten finden sich ebensolche Infiltrate in der Kapsel der Niere.

Knochenmark: Sehr zellreich; es besteht aus sehr zahlreichen großen, einkernigen Leukocyten und Myelocyten; eosinophile Zellen sind in wesentlich geringerer Menge, Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten in sehr mäßiger Zahl, spärlich auch kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden. Daneben finden sich Riesenzellen.

Fall VII. A. N., 18 Jahre, Magd, aufgenommen am 19. August 1903 auf die IV. medizinische Abteilung des Rudolfspitales; gestorben am 14. September 1903.

Der Krankengeschichte zufolge soll Patientin bis zum Mai dieses Jahres stets gesund gewesen sein; im Mai hatte sie acht Tage hindurch Stechen in der rechten Brusthälfte, war aber damals nicht bettlägerig. Diese Beschwerden verschwanden bald, am 18. August trat aber neuerdings heftiges Stechen in der rechten Brustseite auf, weshalb sie am folgenden Tage das Spital aufsuchte. Bis zum Beginn der gegenwärtigen Erkrankung soll Patientin nicht blaß gewesen sein, vielmehr eine gesunde Gesichtsfarbe gehabt haben. Im Beginn ihres Spitalaufenthaltes



war Patientin afebril, nur an einzelnen Tagen wurde eine Morgentemperatur von 38·2 oder 38·5 gemessen; allmählich entwickelte sich ein rechtsseitiges, seröses, pleuritisches Exsudat. Am 8. September bekam Patientin plötzlich hohes Fieber, welches auch an den folgenden Tagen anhielt; während sie bis zu dieser Zeit sich relativ wohl befand, war sie an diesem Tage bei der Morgenvisite auffallend blaß und stark dyspnoisch. Das Exsudat reichte hinten bis zur Mitte der Skapula. Zugleich klagte Patientin über sehr heftige Schmerzen in der Milzgegend; die Palpation war wegen exzessiver Druckempfindlichkeit unmöglich; bei Perkussion erschien die Milz vergrößert. Die Knochen waren auf Beklopfen nicht schmerzhaft. Durch Punktion wurden aus dem rechten Pleuraraum etwa 700 cm^3 seröser Flüssigkeit entleert, worauf sich die Dyspnoe besserte.

Bei der am 10. September vorgenommenen Untersuchung des Blutes erwies sich dasselbe so wässerig, daß es unmöglich war, gleichmäßige Ausstrichpräparate anzufertigen, da die zelligen Elemente enorm vermindert waren. An den gefärbten Präparaten ergab sich ein Verhältnis von w : r = 1 : 22; die roten Blutkörperchen waren an Zahl stark vermindert, zeigten nur sehr geringe Form- oder Größendifferenzen und ganz vereinzelt waren kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten) vorhanden. Unter den weißen Blutkörperchen fanden sich 77% große, einkernige Leukocyten, 21% (kleine) Lymphocyten, 2% polynukleäre Leukocyten, keine Myelocyten, sehr wenig eosinophile polynukleäre Leukocyten. Die am folgenden Tage vorgenommene Zählung ergab 1,375.000 rote, 15.000 weiße Blutkörperchen; Hb. 15%. Im gefärbten Präparat ergab sich, daß die Zahl der Leukocyten gegen den Vortag deutlich abgenommen hatte. An diesem Tage traten leichte Hautblutungen auf der Brust auf. Am 12. September wurden 625.000 rote, 13.600 weiße Blutkörperchen gezählt; Patientin war stark verfallen. Am 13. September traten geringe Zahnfleischblutungen auf; die Zahl der weißen Blutkörperchen betrug 14.000. Um 11¼ Uhr nachts trat der Exitus ein.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, grazil gebaut, mit mäßig entwickeltem Panniculus adiposus. Allgemeine Decke sehr blaß; auf der Rückseite spärliche blasse Totenflecke. An der linken Halsseite einige bis bohnengroße, derbe Lymphdrüsen tastbar, ebenso in der linken Axilla einzelne etwas größere Lymphdrüsen. Unterhalb der rechten Skapula eine Punktionsöffnung. Das Unterhautzellgewebe fetthaltig, Muskulatur rotbraun, ziemlich trocken.

Die linke Lunge an ihrem vorderen Rande locker mit der Brustwand verklebt, sonst frei, im linken Pleuraraum eine geringe Menge leicht getrübter Flüssigkeit, die Pleura der linken Lunge matt, mit ziemlich festhaftenden Pseudomembranen bedeckt und mit vereinzelten kleinen Blutungen bezeichnet. Am Durchschnitt der Unterlappen etwas dichter, namentlich in dem basalen Anteil in kleinen Herden infiltriert, luftleer: das Gewebe blaß, von der Schnittfläche fließt dünnschaumige Flüssigkeit ab.

Die rechte Lunge in ihrem ganzen Umfange ziemlich innig mit der Thoraxwand verwachsen, die Pleura in eine derbe Schwarte verwandelt,

welche in die Interkostalräume hineinreicht, am Durchschnitt einzelne luftleere, infiltrierte Herde, sonst das Gewebe blaß, ödematös.

Im Herzbeutel ziemlich reichlich klare, leicht gelbliche, seröse Flüssigkeit, das Perikard und Epikard glatt und glänzend, im Epikard namentlich des linken Ventrikels sehr reichlich dicht gedrängte, kleine, stippchenförmige Ekchymosen. Der linke Ventrikel starr, der rechte schlaff, in beiden Herzhöhlen spärliche gelbrötliche Fibringerinnsel, die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch fettiggelb, mürbe, stellenweise, so namentlich längs des Septums und am lateralen Rand des linken Ventrikels, von zahlreichen streifenförmigen Blutungen durchsetzt.

Der thymische Fettlappen reicht bis zum oberen Drittel des Perikards; im Zellgewebe des vorderen Mediastinums finden sich einzelne bis erbsengroße, dunkelrote, weiche Lymphdrüsen.

Die Milz, $15 \times 8 \times 4$, mit ziemlich glatter Oberfläche, am medialen Rand mit drei Kerben, am Durchschnitt das Gewebe ziemlich dicht, dunkelrot, Follikel leicht vergrößert, wenig Pulpa ausstreifbar.

Die Leber, $25 \times 21 \times 7$, plumprandig, mit glatter, braunrötlicher Oberfläche, an welcher allenthalben weiße Flecken und Streifen durchschimmern; am Durchschnitt das Gewebe ganz gleichmäßig verändert, in dem zwischen den hellbraunen oder braunroten Acinis bis 1 *mm* breite, grauweiße Streifen, den infiltrierten, interazinösen Septen entsprechend, sichtbar sind.

Beide Nieren etwas größer, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter, sehr blasser Oberfläche, am Durchschnitt die Rinde etwas verbreitert, ihre Zeichnung deutlich, sehr blaß, keine Infiltrate sichtbar; die Pyramiden ebenfalls auffallend blaß.

Die Harnblase ausgedehnt, enthält reichliche Mengen eines klaren Harnes; ihre Schleimhaut blaß.

Der Uterus klein, virginal, enthält in seinem Kavum ein schmales, blaßrötliches Gerinnsel, die Schleimhaut blaß; Adnexe frei, im rechten Ovar einzelne kleine, mit klarem, serösem Inhalt gefüllte Zystchen.

Im retroperitonealen Zellgewebe einzelne kleine, bis höchstens erbsengroße, markige, graurötliche Lymphdrüsen; längs der großen Bauchgefäße finden sich einige größere, längliche, walzenförmige Lymphdrüsen, die am Durchschnitt durchwegs graurötlich und ziemlich weich sind. Die Lymphdrüsen längs der kleinen Kurvatur des Magens und des Pankreas sind wesentlich vergrößert, ziemlich derb, blaß, durchwegs voneinander gut abgegrenzt; die mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert, bis bohnengroß, grauweiß oder graurötlich.

Im Magen spärlich grüngefärbter, wässeriger Inhalt, seine Schleimhaut ziemlich glatt, mit zähem Schleim bedeckt. Im Dünndarm grün gefärbter, dünnbreiiger Inhalt, seine Schleimhaut ohne Befund, Follikel und Plaques nicht vergrößert. Im Dickdarm geformte Fäkalmassen, die Schleimhaut ohne Veränderung.

Die Follikel am Zungengrund nicht wesentlich vergrößert, die linke Tonsille etwas größer und härter, am Durchschnitt aus einem grauweißen, ziemlich harten, feucht glänzenden Gewebe bestehend; das angrenzende Gewebe des weichen Gaumens bis an die Uvula hin verdickt, ziemlich derb, am Durchschnitt sind weiße, streifenförmige Einlagerungen erkenn-



bar. Die rechte Tonsille von gewöhnlicher Größe, ohne Veränderung. Die Schleimhaut des weichen Gaumens und der hinteren Rachenwand injiziert; neben der Uvula und den Tonsillen finden sich beiderseits oberflächliche, speckig belegte Geschwürchen. Die Schleimhaut des Larynx und der Trachea auffallend blaß; die Schilddrüse im linken Lappen kleinapfelgroß, zur Hälfte durch eine Blutung zerstört.

An der rechten Halsseite findet sich eine Kette erbsen- bis nußgroßer, graurötlicher, markiger Lymphdrüsen, die sich in das hintere Mediastinum fortsetzen. An der linken Halsseite die Lymphdrüsen ebenfalls vergrößert, eine zusammenhängende Kette teils graurötlicher, teils mehr blasser, markiger Knoten bildend, von welchen einzelne zu kleinen Paketen konfluieren, doch ist die Abgrenzung der einzelnen Lymphdrüsen deutlich erkennbar. Die Lymphdrüsen der rechten Axilla nicht vergrößert, die der linken bis haselnußgroß, graurötlich, ziemlich derb. Die Lymphdrüsen im hinteren Mediastinum sind linkerseits beträchtlich vergrößert, eine derselben zentral verkäst, die übrigen markig, teils graurot, teils anthrakotisch pigmentiert, rechterseits bis taubeneigroß, graurötlich, zum Teil in kleinen Herden verkäst.

Das Schädeldach längsoval, dünn, die Dura stellenweise innig mit dem Knochen verwachsen, die Hirnsubstanz sehr blaß, die Marklager, die basalen Ganglien und der Pons allenthalben von reichlichen, stippchenförmigen Ekchymosen durchsetzt.

Der rechte Femur und der rechte Humerus enthalten dunkelrotes Mark, in welchem sich einzelne, grauweiße Einlagerungen finden; auch die Spongiosa der Epiphysen dunkelrot bis graurot. Die Spongiosa des Sternums in seiner ganzen Ausdehnung graurot, ebenso die der Wirbelkörper; Einlagerungen eines fremden Gewebes daselbst nicht erkennbar.

Histologischer Befund.

Knochenmarksaft: Fast ausschließlich große, einkernige, nicht granulierte Zellen, dazwischen Lymphocyten, allerdings in bedeutend geringerer Zahl, spärliche Myelocyten und polynukleäre Leukocyten; eosinophile Zellen nur ganz vereinzelt.

Leichenblut: Die Vermehrung der Leukocyten nur sehr gering; polynukleäre und große, einkernige Leukocyten etwa zu gleichen Teilen vorhanden.

Leber: In den Kapillaren eine deutliche Vermehrung der Leukocyten, und zwar vorwiegend der größeren, einkernigen, daneben in geringerer Zahl auch Lymphocyten; sehr spärlich polynukleäre Leukocyten, vereinzelt neutrophile und eosinophile einkernige Leukocyten (Myelocyten). In den interazinösen Septen finden sich ziemlich umfangreiche, unregelmäßig begrenzte, streifen- und knötchenförmige Herde, die fast ausschließlich von denselben größeren, einkernigen Leukocyten gebildet werden, die sich durch den blaß gefärbten Kern mit zarten Chromatinfäden von den Lymphocyten unterscheiden.



Letztere sind nur in geringer Zahl vorhanden, ebenso spärlich polynukleäre Leukocyten und (neutrophile einkernige) Myelocyten.

Lymphdrüsen: Die Struktur im allgemeinen noch erkennbar, stellenweise allerdings verwischt; Follikel und Markstränge ziemlich zellreich, sie bestehen zum Teil aus kleinen Lymphocyten, zum Teil finden sich zwischen ihnen auch jene eben beschriebenen größeren Elemente, aus welchen die Infiltrate der Leber fast ausschließlich bestehen; ganz vereinzelt sind auch neutrophile einkernige Leukocyten nachweisbar.

Tonsille: Der Befund vollkommen gleich dem der Lymphdrüsen (am Halse und der Axilla).

Milz: Mäßig zellreich, ihre Struktur gut erhalten, die Follikel bestehen nur aus Lymphocyten, in der Pulpa finden sich auch reichlich größere, einkernige Leukocyten, daneben vereinzelt eosinophile und neutrophile einkernige Leukocyten.

Niere: Ganz vereinzelte, kleine, streifenförmige Infiltrate, die aus denselben größeren, einkernigen Leukocyten bestehen.

Gehirn: Die makroskopisch sichtbaren kleinen Blutungen zeigen im Zentrum ein kleines Gefäß, in dessen Umgebung sich kleine Anhäufungen der beschriebenen größeren, einkernigen, ungranulierten Leukocyten finden.

Knochenmark: Sehr zellreich; es besteht fast ausschließlich aus einkernigen Zellen, die zum kleineren Teil Lymphocyten sind, während die Mehrzahl derselben größere Elemente darstellt, die sich von den Lymphocyten durch den blaß gefärbten Kern, der mehrere Chromatinfäden und -körnchen einschließt, unterscheiden. Daneben äußerst spärliche polynukleäre Leukocyten, ganz vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen, ferner sehr spärliche eosinophile Zellen und Myelocyten.

(Fortsetzung folgt.)



(Aus der Prosektur der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien
[Vorstand: Prof. R. Paltauf].)

Über lymphatische Leukämie.

Von
Dozent Dr. Carl Sternberg,
Prosekturadjunkt.

(Mit 2 Tabellen im Texte.)

(Schluß.)

Bei zusammenfassender Betrachtung der im vorstehenden mitgeteilten sieben Fälle ist zunächst darauf hinzuweisen, daß in sämtlichen Fällen eine mehr minder hochgradige absolute und relative Vermehrung der *Ehrlich*schen Lymphocyten im Blute bestand, daß sie also den typisch lymphämischen Blutbefund darboten, der als charakteristisch und spezifisch für die lymphatische Leukämie angesehen wird. Die histologische Blutuntersuchung deckte allerdings gewisse Differenzen zwischen den einzelnen Fällen auf. Die Fälle I, II und III zeigten eine ganz enorme Vermehrung der sogenannten kleinen Lymphocyten, Fall IV, V und VII eine ebenso beträchtliche Vermehrung der sogenannten großen Lymphocyten, Fall VI eine zwar geringere, immerhin aber noch sehr bedeutende Vermehrung derselben Zellen und dabei gleichzeitig eine große Zahl von Myelocyten (3·3%), die im normalen Blut überhaupt fehlen.

Im Falle III und wahrscheinlich auch im Falle I handelte es sich um chronische Erkrankungen, die übrigen Fälle verliefen akut, Fall II in 14 Tagen, Fall IV in drei Wochen, Fall V nnd VI in sieben beziehungsweise acht Wochen, Fall VII in vier Wochen, die Blutveränderung wurde erst sechs Tage vor dem Tode bemerkt. Freilich ist bei der Beurteilung dieser Fälle zu erwägen, ob der Anamnese Vertrauen entgegengebracht werden darf, da in allen diesen scheinbar akuten Fällen die Organveränderungen, so z. B. der Milztumor, eher einem chronischen Verlauf entsprachen. Es ist dabei ferner zu be-





merken, daß bei der lymphatischen Leukämie die Grenze zwischen akutem und chronischem Verlauf von den einzelnen Autoren sehr verschieden gezogen wird, daß man im allgemeinen aber wohl nicht fehlgehen wird und der allgemein üblichen Einteilung am besten entspricht, wenn man eine Dauer von vier Monaten als Grenze ansieht.

Betrachten wir die den besprochenen Fällen zugrunde liegenden anatomischen Befunde, so müssen wir von jenen Veränderungen, die mit der Erkrankung des Blutes in keinem Zusammenhange stehen, absehen. So bestand im Falle I eine Pneumonie und eine Erkrankung des uropoetischen Apparates, in Fall V eine frische tuberkulöse Pleuritis und in Fall VI eine putride Bronchitis nach Durchbruch einer anthrakotischen Lymphdrüse in den Ösophagus und Bronchus.

Gleichzeitig bestand in allen Fällen eine schwere Erkrankung des lymphatischen Apparates. In den Fällen I, II und III fand sich bei der Obduktion eine beträchtliche Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen und eine lymphatische Umwandlung des Knochenmarkes, die histologische Untersuchung ergab eine beträchtliche Hypertrophie und Hyperplasie des lymphatischen Apparates und lymphatische Infiltrationen in verschiedenen Organen, in denen bereits normalerweise Lymphocytenanhäufungen vorkommen. Die Milz und die Lymphdrüsen waren enorm zellreich und der Zellreichtum bedingt durch starke Vermehrung jener Elemente, welche auch normalerweise diese Organe zusammensetzen, respektive Gewebe bilden; auf den Befund von Myelocyten in einzelnen Organen werden wir noch zu sprechen kommen.

Anders in den übrigen Fällen IV bis VII. Im Falle IV fand sich im vorderen Mediastinum ein mit dem Sternum innig zusammenhängender und auf den Herzbeutel übergreifender Tumor, der vielleicht als Lymphosarkom einer mediastinalen Lymphdrüse, wahrscheinlich aber der Thymus anzusprechen ist: daneben bestanden Veränderungen der Leber und Milz, die als Hyperplasie imponieren mußten, das Knochenmark war lymphoid umgewandelt. Die histologische Untersuchung zeigte aber, daß die Milz und das Knochenmark sowie die Infiltrate in der Leber sich ausschließlich aus denselben Zellen zusammensetzten, aus welchen der mediastinale Tumor bestand und die normalerweise den genannten Organen fremd sind. Wir können daher die in Rede stehenden Veränderungen nicht als gewöhnliche Hyperplasien auffassen.

Ähnlich verhält sich Fall V. Auch hier bestanden Veränderungen, die in gleicher Weise fast den ganzen lymphatischen Apparat



betrafen und die nach ihrem makroskopischen Verhalten mangels des schrankenlosen Übergreifens auf die Umgebung und mangels heterotoper Neubildungen den Eindruck einer einfachen Hyperplasie des lymphatischen Apparates hervorriefen. Die histologische Untersuchung zeigte aber, daß in den einzelnen Abschnitten des lymphatischen Apparates durchwegs eine atypische Zellproliferation vorlag, die auch in einzelnen Lymphdrüsen nicht mehr strenge auf diese begrenzt blieb, sondern bereits auf das umgebende Fettgewebe übergriff.

Fall VI ergab bei der Obduktion den typischen Befund des Chloroms, bei der histologischen Untersuchung zeigten die befallenen Organe eine vollkommen gleiche atypische Zellproliferation, wie sie in den beiden eben besprochenen Fällen bestand. Auch in diesem Falle wäre der maligne Charakter der Wucherung an den verschiedenen Lymphdrüsen mit freiem Auge nicht zu erkennen, wenn man sich allein an das Beschränktbleiben der Drüsenschwellung und den Mangel eines Übergreifens der lymphatischen Wucherungen auf die Umgebung hält, nur am weichen Gaumen und der hinteren Rachenwand ist die lymphosarkomatöse Infiltration bei sehr genauer Besichtigung für das freie Auge gerade nachweisbar.

Im Falle VII stand die Veränderung des Knochenmarkes im Vordergrund, daneben fanden sich auch sehr reichliche lymphatische Infiltrate in der Leber. Lymphdrüsen und Milz waren nur in sehr geringem Grade ergriffen. Bei der histologischen Untersuchung bestanden das Knochenmark und die Infiltrate der Leber fast ausschließlich aus größeren Zellen, die sich auch in den wenig vergrößerten Lymphdrüsen und der Milz fanden.

Halten wir nun den Blutbefund in den besprochenen sieben Fällen mit dem Ergebnis der anatomisch-histologischen Untersuchung zusammen, so ergibt sich, daß jene drei Fälle, in denen eine echte Hypertrophie und Hyperplasie des lymphatischen Apparates bestand, eine vorwiegende und fast ausschließliche Vermehrung der (kleinen) Lymphocyten aufwiesen, während in den Fällen mit Vermehrung der größeren, einkernigen Leukocyten (große Lymphocyten) bei der Obduktion zum Teile (Fall IV und VI) Geschwulstbildungen lymphatischen Baues, deren Zellen aber keine echten Lymphocyten waren, deren Wachstum kein lokal beschränktes, sondern ein malignes war, zum Teile Veränderungen des gesamten lymphatischen Apparates (Fall V) oder großer Abschnitte desselben (Fall VII) gefunden wurden, die zwar mangels eines Übergreifens auf die Umgebung und mangels heterotoper Geschwulstbildungen für das freie Auge den Eindruck von Hyperplasien machten, bei der histologischen Unter-



suchung sich aber aus denselben geschwulstähnlichen Elementen zusammengesetzt erwiesen wie die Tumoren in den beiden Fällen IV und VI. Mithin handelt es sich in allen diesen Fällen um atypische Wucherungen des lymphatischen Apparates.

Es entsteht nun die Frage, ob und welche Beziehungen zwischen diesen anatomischen Veränderungen und dem Blutbefunde bestehen. Wenn wir zu diesem Behufe die vorliegende umfangreiche Literatur über lymphatische Leukämie und Lymphosarkomatose einer kritischen Durchsicht unterziehen wollen, so ergeben sich allerdings sehr beträchtliche Schwierigkeiten. Naturgemäß sind nur jene Fälle zu verwerten, bei welchen das Blut in der gedachten Richtung genau untersucht wurde, d. h. eine Unterscheidung zwischen kleinen und großen Lymphocyten gemacht wurde; damit ist eine große Zahl namentlich älterer Beobachtungen für die Beantwortung der aufgeworfenen Frage unbrauchbar. Eine weitere nicht geringe Schwierigkeit ergibt sich aus der Unklarheit, die bekanntlich gerade auf diesem Gebiet hinsichtlich der Nomenklatur herrscht, indem die Bezeichnung Lymphosarkom sehr häufig, namentlich in früherer Zeit, für ganz andere Veränderungen gebraucht wurde, als im vorstehenden angedeutet ist. Es sind daher auch nur jene Fälle für uns verwertbar, in welchen eine Obduktion vorgenommen wurde und bei welchen aus der Schilderung der anatomischen und histologischen Veränderungen sich Anhaltspunkte für eine verläßliche Beurteilung des Falles ergeben.

Aus den angeführten Gründen können daher die Fälle von *Kueßner, Litten, Ebstein, Senator, Guttmann, Mosler, Eichhorst, Nobl, Hinterberger, Hintze, Goldschmidt, Gollasch, Nekam, Gerhardt, Theodor, Glinski, Bradley, Fussell, Jopson* und *Taylor, Herrick, Kreibich-Kaposi, Reimann, Crae, Kübler, Grawitz, Mosse* hier nicht in Betracht gezogen werden.

Auch in einer Reihe anderer Fälle ist es nur mit einiger Wahrscheinlichkeit möglich, auf Grund des mitgeteilten Blutbefundes beziehungsweise des Ergebnisses der anatomischen Untersuchung eine Deutung des betreffenden Falles zu geben. Diese Fälle sind folgende:

Mosler (Fall I): Verhältnis der Leukocyten zu den Erythrocyten = 1 : 7; »es waren unter den weißen Blutkörperchen nur wenige, welche die von *Virchow* für die lienale Leukämie beschriebene Form darboten. Die überwiegende Zahl war viel kleiner mit deutlichem Kern, wie sie der lymphatischen Form zukommt.« Ein genauerer Blutbefund wird nicht mitgeteilt. Die anatomische Untersuchung ergab Hyperplasie sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz.



Immermann (Fall III, S. 236): 17jähriges Mädchen, Dauer der Erkrankung sechs Wochen, w : r = 1 : 20. Die farblosen Elemente waren zum größeren Teil klein mit spärlich entwickeltem Protoplasma, zum kleineren Teil groß. Die Obduktion ergab einen Milztumor $15 \times 12 \times 2^1/_2$, einen »hühnereigroßen Lymphdrüsenabszeß« im rechten Unterkieferwinkel, »sonst nirgends ausgebildete Lymphdrüsenerkrankungen und Hyperplasien«, jedoch »eine frische zellige Hyperplasie des Knochenmarkes«. Der Fall wird als eigentümliche myelogene Leukämie gedeutet.

Fleischer und *Penzoldt* (Fall III): 42jähriger Mann, Dauer ein Jahr; im Beginn der Beobachtung der Blutbefund normal. Elf Tage vor dem Tode eine deutliche Vermehrung der farblosen Blutkörperchen, die kleiner waren als die Erythrocyten. Sieben Tage vor dem Tode w : r = 1 : 9; die Leukocyten fast sämtlich kleiner als die roten Blutkörperchen. Obduktion: Enorme Schwellung aller Lymphdrüsen, diffuse lymphatische Infiltration der Leber und Nieren, Milztumor $(16{\cdot}5 \times 12{\cdot}5 \times 6{\cdot}5)$, Knochenmark normal. Der Fall wird als Übergang einer Pseudoleukämie in echte lymphatische Leukämie aufgefaßt.

Ehrlich: Krankheitsdauer $2^1/_2$ Monate. Blutbefund: Lymphoide Elemente nicht vermehrt, die Mehrzahl der weißen Blutkörperchen sind voluminöse Elemente, die einen großen, plumpen, runden oder bohnenförmigen Kern haben, die kleinen Leukocyten sind numerisch beträchtlich gegen die Norm vermindert. Obduktionsdiagnose: Anaemia universalis ... Hyperplasia chronica lienis, tumores (fibrosarcomata) multiplices subpleui rales et medullae femoris dextri, osteomyelitis maligna humeri et radi utriusque, femoris dextri.

Jaksch erwähnt in anderem Zusammenhange in Kürze einen Fall von »Pseudoleukämie, welcher während der klinischen Beobachtung in Leukämie« überging. w : r = 1 : 20; die kleinzelligen Leukocyten herrschten vor.

Obrastzow: Dauer vier Wochen; starke Vermehrung der farblosen Blutkörperchen (1 : 7). Dieselben enthielten einen runden Kern, der Durchmesser übertraf ein wenig den der roten Blutkörperchen. Obduktion: In der oberen Hälfte des vorderen Mediastinums eine faustgroße, dreieckige Geschwulst, ihre Konsistenz fest, am Durchschnitt markähnlich, weißgelblich. Milztumor $18 \times 12 \times 5$, in der Leber leukämische Infiltrate.

Greiwe: 28jähriger Mann, Dauer 11 Tage. Die roten Blutkörperchen stark vermindert, die weißen stark vermehrt, die Vermehrung derselben ausschließlich bedingt durch Zunahme der großen Lymphocyten. Obduktion: Mäßige Vergrößerung der oberflächlichen Lymphdrüsen, Milz stark vergrößert, Knochenmark blässer als normal. Die mikroskopische Untersuchung der Milz und Lymphdrüsen ergab angeblich eine einfache Hypertrophie, in den Nieren und der Leber fanden sich ausgedehnte Infiltrationen mit Leukocyten.

Hindenburg (Fall I): 5jähriger Knabe, $2^1/_2$ Monate. 2,000.000 rote, 700.000 weiße Blutkörperchen; die bei weitem größte Anzahl der Leukocyten ist durchschnittlich $13{\cdot}28\,\mu$ groß, einkernig, mit δ-Körnelung, der Kern groß, nicht intensiv färbbar, die kleinen Lymphocyten sind viel weniger zahlreich, die polynukleären Leukocyten noch spärlicher. Obduktion:



Tabelle I.

Autor	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Hämoglobin	(Kleine) Lymphocyten	Größere mononukleäre Leukocyten = große Lymphocyten	Myelocyten (*Ehrlich*)	Eosinophile polynukleäre Leukocyten	Neutrophile polynukleäre Leukocyten
			in Prozenten					
Nékam	2,300.000	680.000	40	91	1·5	1·7	—	5·3
Bradley	1,850.000	85.000	18	28	69	—	—	3
Kübler	w : r = 1 : 3, 1 : 4, 1 : 1		—	60—70	30—40	—	—	—
Mosse	1,920.000	92.000	—	73	25	—	0·3	1·7
Bradford und *Shaw*	2,500.000—2,000.000	74.000—280.000	—	6·9	90·4	0·6	1·6	0·5
» » »	2,500.000—1,500.000	34.500—68.000	—	12·2—13·4	61·8—64·3	—	—	—
» » »	—	—	—	0·88	98·49	—	—	—
Crae	1,680.000	26.000	35	41·5—96·6	45—2·6	—	—	13·3—4
Haushalter et *Richon*	1,829.000	36.000	—	kl. : gr. = 15 : 83		—	15	2
Mannaberg	—	—	—	24	14	—	—	62
Rocaz	2,000.000—1,816.000	250.000—244.900	30	96·66	0·6	—	—	2·4
Reckzeh	4,400.000—2,632.000	578.000—1,008.000	80	72·5—99·75	27	—	0·2—0·5	0·5—2·5
Körmöczi	2,300.000—1,600.000	6000—107.000	—	15	über 65	—	5	
Grawitz	2,400.000	130.000	—	30	60	2	—	6
»	—	—	—	65	35	—	—	—
»	—	40.000—700.000	—	fast keine	95	—	wenig	2—5

»	—	—	—	30	10	—	—	5
»	3,000.000	300.000	—	60	10	—	—	2
»	3,500.000	780.000—690.000	—	75—25	5—15	—	1	5
Michaelis	3,450.000	16.000	40	20	56	7·2	—	16
Hitschmann u. *Lehndorff*	2,100.000—724.000	10.500—35.000	33—38	44·4—17·7	45·9—76·6	—	0·3—5·7	3·7—6·6
Türk	6,680.000—6,976.000	65.800—121.800	90—95	9—7·4	55—70	ziemlich zahlreich	zahlreich	17—18
Lauber-Weinberger	2,600.000—1,200 000	11.200—10.000	40—18	8	90	—	—	2
Weinberger	4,500.000—3,200.000	13.000—72.000	45—25	8	86	—	vereinzelt	
Januszkiewicz	1,540.000—740.000	52.500—165.000	—	7·7—4·2	69—87·6	5·25—0·8	0·27—0·10	15·0—6·3
Askanazy	3,275.000	136.000	67	kl. : gr. = 20 : 1		—	polynukleäre : mononukleären = 1 : 9, eosinophile : neutrophilen = 1 : 4	
Pappenheim	1,024.000	20.000	28	96	2·5	—	—	1·5
»	1,025.000—1,010 000	41.250—70.625	36—28	91·5—89	3·4—8	—	0·8	4·25—2·5
Bloch und *Hirschfeld*	w : r = 1 : 12		—	27·14	33·8	10·26	—	28·8
Dock	3,150.000	743.000	—	7	65	—	—	20
Eigene Fälle I.	3,500.000	410.000	—	99	—	—	—	—
Eigene Fälle II.	w : r = 1 : 14		—	95·6	3·1	—	1·3	
Eigene Fälle III.	4,640.000—1,700.000	242.000—276.000	48	92·6—98	5·2—1·5	—	2·2—0·5	
Eigene Fälle IV.	2,500.000	800.000	—	5·1	93·1	—	1·8	
Eigene Fälle V.	w : r = 1 : 56		—	22·5	46·8	—	30·7	
Eigene Fälle VI.	1,600.000	30.400	—	24·3	48·7	3·3	23·7	
Eigene Fälle VII.	—	—	—	21	77	—	2	

Tonsillen beträchtlich vergrößert, Balgdrüsen am Zungengrund ziemlich groß, alle Lymphdrüsen — zum Teile erheblich — vergrößert; Milz $19 \cdot 4 \times 10 \cdot 5 \times 4$. Bei mikroskopischer Untersuchung der Milzpulpa, Thymus und Lymphdrüsen fanden sich am häufigsten Zellen von durchschnittlich 7 μ Durchmesser, die kleinen Lymphocyten finden sich allenthalben in geringerer Zahl als in der Norm.

Müller (Fall I): 4jähriges Kind, Dauer $4^1/_2$ Wochen. Blutbefund: 1,508.000 rote, 109.600 weiße Blutkörperchen, hauptsächlich mononukleäre Zellen, mehr oder weniger größer als die roten Blutkörperchen (8—10 μ im Durchmesser); spärlich echte Lymphocyten. Später verschwanden die großen Zellen fast ganz aus dem Blute und es überwogen die polynukleären. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung wird nur in Kürze mitgeteilt.

Virchow demonstrierte 1898 Präparate eines Falles lymphatischer Leukämie, in dem leukämische Erscheinungen mit zahlreichen Geschwulstbildungen zusammengetroffen sind. Weitere Angaben liegen über den Fall nicht vor.

Bradford und *Shaw* (Fall III): 19jähriger Mann, Dauer $1^1/_2$ Monate, der Blutbefund ist in der umstehenden Tabelle I einzusehen. Im anatomischen Befund wird über die histologische Untersuchung nichts mitgeteilt, ebenso im zweiten Fall (Fall IV), der ein 7jähriges Kind betraf; Krankheitsdauer $1^1/_2$ Monate; Blutbefund vgl. Tabelle.

Hirschlaff: 47jährige Frau, Dauer 5 Wochen. $w : r = 1 : 20$, 90% Lymphocyten, darunter vorwiegend große, einkernige Leukocyten; einen Tag vor dem Tode $w : r = 1 : 4$, und zwar 40% einkernige, 60% mehrkernige Leukocyten. Obduktion: Keine Lymphombildung, Milz nur wenig geschwollen ($14 \times 10 \times 4^1/_2$), Knochenmark wenig verändert, überall deutlich fetthaltig, nur das Mark des linken Femurs schimmert etwas graurötlich durch. Mikroskopisch dieselben Veränderungen wie bei anämischen Zuständen.

Fall II: 58jährige Frau, Dauer 4 Jahre, $w : r = 1 : 4$—5, darunter 90% mononukleäre, kurz vor dem Tode 25%. Obduktion: Milz stark vergrößert, Lymphdrüsen unverändert; das Knochenmark zeigte keine anderen Veränderungen als bei Anämie.

Haushalter und *Richon:* $7^1/_2$jähriger Knabe, Dauer etwas mehr als 2 Monate, Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Vergrößerung der Milz, der Tracheo-Bronchialdrüsen und der Follikel und der Plaques im Darm. Die histologische Untersuchung wird nur in Kürze mitgeteilt.

Notthafft: 45jähriger Mann, Dauer einige Monate, Blutbefunn 3,530.000 rote, 35.000 weiße Blutkörperchen; die weißen Blutkörperchea waren fast sämtlich gewöhnliche Lymphocyten mit spärlichem Protoplasmd und einem runden Kern. Nach dem Ergebnis der anatomischen und histologischen Untersuchung schwankte die Diagnose zwischen Pseudoleukämie und Lymphosarkom.

Bloch und *Hirschfeld:* 8monatliches Kind, Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Schwellung der Milz und Lymphdrüsen, der histologische Befund nur in Kürze mitgeteilt.



Rosenblath: Dauer 8 Monate, 900.000 rote, 40.000 weiße Blutkörperchen, darunter vorwiegend große, einkernige Leukocyten, Obduktionsbefund nur in Kürze mitgeteilt, histologischer Befund fehlt.

Mannaberg: 19jähriges Mädchen, akuter Verlauf; enorme Vermehrung der weißen Blutkörperchen und zwar 62% polynukleäre, 14% große, einkernige Leukocyten, 24% Lymphocyten. Der Fall wird als akute Leukämie kombiniert mit einer Sepsis aufgefaßt; genauere Angaben liegen nicht vor.

Den mitgeteilten Befunden zufolge handelte es sich in den Fällen *Mosler*, *Immermann*, *Fleischer* und *Penzoldt, Jaksch* und *Notthafft* um eine vorwiegende Vermehrung der Lymphocyten im Blute; anatomisch wurde in den erstgenannten vier Fällen eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates gefunden, die im Falle *Immermann* die Lymphdrüsen nur in sehr geringem Grade mitbetraf; im Falle *Notthafft* blieb die Diagnose unentschieden. Die übrigen Fälle wiesen eine mehr minder hochgradige Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten im Blute auf, doch reichen die Angaben über den anatomischen und histologischen Befund in diesen Fällen nicht aus, um ein sicheres Urteil darüber zu ermöglichen, ob es sich in diesen Fällen um eine einfache Hyperplasie, wie oft behauptet wird, oder um eine atypische Wucherung des lymphatischen Apparates gehandelt hat. Erwähnt sei nur, daß im Falle *Hindenburg* angegeben wird, daß die bei weitem häufigste Form unter den Zellen der Milzpulpa, der Thymus und der Lymphbahnen der Mesenterialdrüsen durch eine Durchschnittsgröße von 7 μ charakterisiert ist, während die kleinen Lymphocyten allenthalben in geringerer Zahl als in der Norm vorhanden sind, daß im Falle *Ehrlichs* der Obduktionsdiagnose zufolge neben einer »Hyperplasie« der Milz »multiple Fibrosarkome« und eine »maligne Osteomyelitis« gefunden wurden und daß im Falle *Obrastzow* ein Tumor der Thymus bestand. In diesem Zusammenhange sei auch der Fall *Virchows* hervorgehoben, in dem leider ein Blutbefund nicht vorliegt. Ganz unklar sind die Fälle *Hirschlaffs*, in welchen weder aus den Blutbefunden noch aus den anatomischen Veränderungen ein sicheres Urteil möglich ist.

Genauere Befunde liegen in folgenden Fällen vor:

Fraenkel: 18jähriger Mann, Dauer 19 Tage; kolossale Vermehrung der weißen Blutkörperchen; »dieselben erscheinen der Mehrzahl nach kleiner als die roten Blutkörperchen, ... nur sehr vereinzelt fanden sich daneben größere farblose Zellen, welche etwa 3—4mal so groß als die gefärbten waren und sich durch das Vorhandensein stark lichtbrechender Körnchen in ihren Kernen auszeichneten«. Obduktion: Ziemlich ausgedehnte



Schwellung des gesamten lymphatischen Apparates (markige Schwellung der Lymphdrüsen wie beim Typhus), das Knochenmark des Femurs himbeergeleeartig.

Wertheim: 47jähriger Mann, chronischer Verlauf. Blutbefund: 1,190.000—2,525.000 rote, 200.000—480.000 weiße Blutkörperchen; letztere waren lediglich kleine, einkernige, weiße Blutzellen zirka von der Größe eines normalen roten Blutkörperchens, von denen viele den Eindruck freier Kerne machten. Obduktionsbefund *(Kundrat):* lymphatische Leukämie.

Rieder: 49jähriger Mann, chronischer Verlauf, 5,200.000 bis 3,700.000 Erythrocyten, w : r = 1 : 37—12; unter den Leukocyten vorwiegend kleine, einkernige Formen. Obduktionsdiagnose: Leukämie. Bei der histologischen Untersuchung fand sich eine lymphadenoide Hyperplasie des Knochenmarkes, »Lymphdrüsen und Milz boten das Bild einfacher Hyperplasie, die zelligen Elemente von der Beschaffenheit der im zirkulierenden Blut befindlichen kleinen, einkernigen Lymphocyten«. In der Leber wurden »stellenweise kleine, lymphadenoide Bildungen« gefunden.

Müller: 39jähriger Mann, Dauer drei Jahre. Blutbefund: 2,550.000 rote, 180.000—400.000 weiße Blutkörperchen, unter denen hauptsächlich eine Vermehrung der kleinen, einkernigen Formen bestand; die einkernigen Leukocyten machten 98·3%, die polynukleären Leukocyten 1·7% aus. Die Obduktion *(Paltauf)* und histologische Untersuchung ergab eine einfache Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates. In den Lymphdrüsen, der Milz, Leber und dem Knochenmark fanden sich durchwegs dieselben kleinen Lymphocyten wie im Blut; gleichzeitig wurden in diesen Organen reichlich Kernteilungsfiguren innerhalb der lymphatischen Anhäufungen gefunden.

Kühnau und *Weiß:* Bei einem Falle von Pseudoleukämie (3000 Leukocyten, darunter fast zur Hälfte einkernige, kleine, stark tingible Zellen) trat zwei Stunden nach einer Pilokarpininjektion eine zwei Tage anhaltende Leukocytose (22.200 Leukocyten) auf und im Anschlusse an eine zweite Injektion eine bis ad exitum (ungefähr nach vier Wochen) anhaltende, enorme Leukocytose (44.800—68.000) auf; im Blute fanden sich massenhaft kleine, einkernige Lymphocyten, gleichzeitig bildeten sich die Lymphdrüsen zurück, während Milz und Leber größer wurden. Die Obduktion ergab eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates, »die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß sie (sc. die Zellen der lymphoiden Anhäufungen) ihrem morphologischen wie ihrem tinktoriellen Verhältnis nach vollkommen den im Blute nachgewiesenen einkernigen kleinen Lymphocyten entsprechen«.

Pineles: 73jährige Frau, Dauer 14 Tage; w : r = 1 : 6½ (550.000 Leukocyten), die weißen Blutkörperchen fast ausschließlich kleine Lymphocyten. Obduktionsdiagnose: Lymphatische Leukämie; mikroskopischer Befund: Reine Hyperplasie der lymphatischen Organe, die im einzelnen ihre normale Struktur bewahrt haben; »die lymphoiden Zellen unterscheiden sich in nichts von den in normalen Lymphdrüsen nachweisbaren Lymphocyten«. Blutpräparate und Abstrichpräparate aus dem Knochenmark waren nicht zu unterscheiden, die im normalen Knochenmark in großer Zahl

nachweisbaren Myelocyten, die gewöhnlichen polynukleären und eosinophilen Zellen fanden sich nur ganz vereinzelt.

Pinkus (Fall I): 60jähriger Mann, Dauer mehrere Jahre, Blutbefund 3,645.000—2,224.000 rote, 225.000—337.500 weiße Blutkörperchen, darunter 90·8% Lymphocyten, und zwar vorwiegend kleine Lymphocyten. Anatomische Untersuchung: Allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Apparates.

Walz: 6jähriger Knabe, Dauer wahrscheinlich bloß drei Monate. Blutbefund (Leichenblut): w : r = 1 : 5; die kleinen Lymphocyten doppelt so zahlreich wie die großen, außerordentlich spärlich polynukleäre, sehr spärlich eosinophile Leukocyten, keine Myelocyten. Obduktion: Sehr geringe Drüsenschwellung, starke Vergrößerung der Milz, rotes Knochenmark. Mikroskopische Untersuchung: Im Knochenmarkstrichpräparat dieselben Zellen wie im Blut, überwiegend die kleinen Lymphocyten, in der Milz normale Struktur, keine Heteroplasie, in der Leber und den Nieren zirkumskripte lymphatische Infiltrationen.

Askanazy: 51jähriger Mann, Dauer ein Jahr. Blutbefund: 3,275.000 rote, 136.000 weiße Blutkörperchen; diese bestehen zum überwiegend größten Teile aus kleinen Lymphocyten; sehr spärlich finden sich große Lymphocyten, ganz vereinzelt polynukleäre Leukocyten, zum Teil mit eosinophilen Granulis; polynukleäre : mononukleäre Leukocyten = 1 : 9, große Lymphocyten : kleine Lymphocyten = 1 : 20. Obduktion: Allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Apparates; bei der histologischen Untersuchung fanden sich im Knochenmarke überwiegend die kleinen Lymphocyten, Milz und Leber enthielten gleichfalls fast nur dieselben Zellen. Bemerkenswert ist, daß sich in diesem Falle im Urin der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper fand.

Pappenheim (Fall I): 35jährige Frau, Dauer sechs Wochen, Blutbefund vgl. Tabelle; Obduktionsbefund: Keine Lymphdrüsenvergrößerung, Milz nur mäßig vergrößert. Knochenmark hellrot bis graurot, bei histologischer Untersuchung lymphadenoid umgewandelt; in der Leber fand sich multiple Lymphombildung.

Fall II. 59jähriger Mann; Dauer ein Jahr. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Keine Lymphdrüsenschwellung, Milz vergrößert, Knochenmark rot. Histologischer Befund: Diffuse lymphatische Infiltration der Leber, das Knochenmark enthält fast ausschließlich typische kleine Lymphocyten.

Rocaz: 4jähriger Knabe, Dauer 26 Tage. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktionsbefund: Zweilappiger Tumor der Thymus (12 × 10 × 4), beträchtliche allgemeine Drüsenschwellung, Vergrößerung der Leber und Milz. Bei mikroskopischer Untersuchung fand sich eine lymphatische Infiltration aller Organe, starke Hyperplasie der Milz, im Knochenmark reichlich Lymphocyten, ebenso im Tumor der Thymus, die in den histologischen Präparaten einer Lymphdrüse glich.

Zinkeisen (Fall I): 70jährige Frau, akuter Verlauf. Blutbefund (Leichenblut): Starke Vermehrung der kleinen, einkernigen Leukocyten. Obduktion: Beträchtlicher Milztumor (25 × 12 × 4—7), starke Vergrößerung der bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen, rotes Knochenmark. Histologisch wurden in den lymphatischen Anhäufungen aller Organe (Leber,



Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark) fast ausschließlich die kleinen, einkernigen Leukocyten nachgewiesen.

Fall II: 64jähriger Mann, Dauer einige Jahre. Blutbefund (Leichenblut): Sehr starke Vermehrung der Leukocyten, und zwar fast ausschließlich der kleineren Rundzellen, nur sehr spärlich größere, mononukleäre Zellen, ganz vereinzelt polynukleäre Leukocyten und kernhaltige, rote Blutkörperchen. Obduktionsbefund: Starke Vergrößerung sämtlicher Lymphdrüsen, Milz sehr groß (20 × 11), Knochenmark rot. Histologisch die gleichen Veränderungen wie in Fall I, in allen Organen fast ausschließlich die kleinen, einkernigen Zellen, die in enormen Mengen daselbst vorhanden sind.

Reckzeh (Fall IV): 63jähriger Mann, Dauer zwei Jahre. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Leukämie.

In den eben mitgeteilten Fällen fand sich durchwegs im Blute eine mehr minder bedeutende, oft ganz enorme Vermehrung der kleinen Lymphocyten *Ehrlichs,* alle diese Fälle zeigten bei der anatomischen und histologischen Untersuchung eine einfache Hyperplasie des lymphatischen Apparates, d. h. Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen infolge beträchtlicher Vermehrung der dieselben normalerweise zusammensetzenden Elemente, d. i. vorwiegend der Lymphocyten, ferner lymphatische Anhäufungen in jenen Organen, die bereits normalerweise lymphatisches Gewebe enthalten. Fast stets war der gesamte lymphatische Apparat gleichmäßig ergriffen, in einzelnen Fällen jedoch nur teilweise. So ist namentlich der Befund in den Fällen *Pappenheims* bemerkenswert, in welchen die Veränderung vorzugsweise oder fast ausschließlich das Knochenmark betraf. Sieben Fälle verliefen akut, acht chronisch.

Diesen Beobachtungen stehen nun, sowohl was den Blutbefund als den anatomischen Befund der erkrankten Organe anbelangt, folgende Fälle gegenüber:

Israel: 30jährige Frau, Dauer etwa vier Monate. Im Leichenblut Vermehrung der Leukocyten, und zwar »zum großen Teil großkernige Elemente, Zellen mit großem, bläschenförmigem Kern, wie sie im Knochenmark die Regel darstellen«. Obduktionsbefund: Milztumor wie bei Leukämie (25 × 15 × 8), ferner eine Reihe von Tumoren, die verhältnismäßig klein bleiben, größere Flächenbedeckungen bilden und in die Muskulatur hineinwachsen, in der sich reichliche Ausbreitungen finden. Am meisten waren diese Tumoren an der Beckenschaufel entwickelt, sehr schön z. B. an der inneren Oberfläche des Schädels. Die Neubildung ist im wesentlichen parosteal und entspricht dem Lymphosarkom. »Es handelt sich nicht um kleinzellige Geschwülste von lymphoidem Bau, sondern um eine verhältnismäßig großzellige Neubildung.« *Israel* erblickt eine Schwierigkeit



in dem Befunde an der Milz und am Blut, da sonst der Fall als multiples Sarkom aufzufassen wäre, wobei es offen bleibt, ob multiple primäre Neubildungen vorliegen oder parosteale Metastasen eines primären Sarkoms der Darmbeinschaufel.

Palma: 18jähriger Mann, Dauer fünf (?) Monate. Blutbefund: 21.224, 9044, 372.000 Leukocyten, »dieselben waren vorwiegend große, einkernige, zum Teil mit eosinophilen Granulis beladen«. Obduktion: Sarkom der Thymus, das die großen Gefäße umscheidet, durch das Perikard durchwächst und auf die Pleura übergreift. Histologisch: Rundzellensarkom.

Askanazy: 37jährige Frau, Dauer acht Wochen. Blutbefund: Starke Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten. Obduktion: An Milz und Lymphdrüsen nur eine leichte beginnende Schwellung, Verdickung des Zahnfleisches, weichen Gaumens und der Zungenfollikel. Bei histologischer Untersuchung beruht dieselbe auf einer Infiltration mit denselben großen Zellen (»hypertrophischen Lymphocyten«), der weiche Gaumen von einem vollkommen gleichen Infiltrat durchsetzt. In den Lymphdrüsen die normale Struktur verwischt, die dunkel tingierten Lymphkörper sind spärlich, hingegen finden sich auch hier die größeren Zellen mit größeren Kernen.

Seelig: 11jähriger Knabe, Dauer sieben Wochen. Blutbefund 19 Tage vor dem Tode normal, 16 Tage später kolossale Vermehrung der weißen Blutkörperchen, und zwar in überwiegender Menge große Leukocyten vom Charakter der sogenannten Markzellen (?), äußerst spärlich Lymphocyten und in nur geringerer Zahl polynukleäre Leukocyten, ganz vereinzelt kernhaltige, rote Blutkörperchen; im Leichenblut fanden sich hingegen vornehmlich kleine, einkernige Lymphocyten, die die roten Blutkörperchen an Größe nur um ein Geringes übertrafen. Obduktionsbefund: Knötchen in der Haut; an der ganzen vorderen Fläche des Perikards präsentieren sich zahlreiche weiße, mäßig derbe Knoten; Milztumor ($19 \times 12 \times 5$), Knoten in den Nieren, Lymphdrüsenschwellung, rotes Knochenmark. Der histologische Befund nur kurz mitgeteilt. In den »Markzellen« des Blutes waren keine Granula färbbar.

v. d. Wey (Fall I): 23jähriger Mann, Dauer $^5/_4$ Jahre. Blutbefund: 2,847.000 rote, 175.000 weiße Blutkörperchen, die Mehrzahl der letzteren hat eine Größe von 10—11 μ, viele auch 12—14·6 μ, wenige bis zu 6·5 μ herunter, die mononukleären Leukocyten überwiegen, typische kleine Lymphocyten sind sehr selten. Obduktion: Milztumor ($32 \times 16 \times 7^1/_2$), Vergrößerung der Lymphdrüsen, rotes Knochenmark. »Untersuchung von Lymphdrüsen, Milz, Leber, Darmwand, Niere und Knochenmark hat ergeben, daß die Mehrzahl der Leukocyten in allen diesen Organen den größeren Lymphocyten des Blutes entspricht.«

Fraenkel: 31jähriger Mann, Dauer sechs Wochen. Blutbefund: 2,945.840 rote, 31.250 weiße Blutkörperchen; unter diesen betrifft die Vermehrung größtenteils einkernige Elemente etwa von dem doppelten Umfange eines roten Blutkörperchens, daneben Lymphocyten, keine Myelocyten. Obduktion: Das vordere Mediastinum ausgefüllt von einer markigen Tumormasse, welche an eine hyperplastische Thymus erinnert. Beide Tonsillen geschwollen, »an Stelle des normalen Gewebes zum Teile markige, von Blutungen durchsetzte, geschwulstartige Neubildung«. Submaxillare



und cervicale Lymphdrüsen beträchtlich geschwollen, unter dem Epikard eine Anzahl markiger, konfluierender, linsengroßer Knötchen. Beträchtlicher Milztumor. Rotes Knochenmark.

Körmöczi: 50jährige Frau, Dauer etwa zwei Monate. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Hochgradige Anämie, atrophische Lymphdrüsen, rotes Knochenmark. Die Blutveränderung trat erst wenige Tage vor dem Tode auf. Bei histologischer Untersuchung waren im Knochenmark »am hervorragendsten vertreten« große, polygonale Zellen von 7—12 μ Durchmesser mit großem, sich schlecht färbendem Kern. Die Lymphdrüsen waren atrophisch, enthielten reichlich große Zellen, die mit denen des Blutes und Knochenmarkes identisch waren.

Strauß: 72jähriger Mann, Dauer $^3/_4$ Jahre. Blutbefund: 5,112.000 bis 2,680.000 rote, 32.000—65.000 weiße Blutkörperchen; unter diesen überwogen, soweit sich aus der Tabelle des Verfassers, der eine besondere Nomenklatur verwendet, ersehen läßt, die großen Lymphocyten *Ehrlichs* (45%). Obduktionsdiagnose: Sarcoma periostale et parostale et pleurae lateris utriusque, costarum et pulmonum, thoracis etc. Hyperplasis indurativa lienis.

Gilbert und *Weil:* 20jähriger Mann, Dauer $1^1/_2$ Monate. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Keine Veränderung der Leber und Milz, Vergrößerung sämtlicher Lymphdrüsen, namentlich im Mediastinum und Mesenterium. Histologisch die Struktur der Lymphdrüsen verwischt, Follikel, Markstränge und Keimzentren nicht zu erkennen; man findet in einem retikulierten Gewebe neben einigen Lymphocyten hauptsächlich Leukocyten mit bläschenförmigen Kernen. Dasselbe gilt von der Milz und dem Knochenmark.

Babes demonstrierte in der anatomischen Gesellschaft zu Bukarest Organe eines Falles, in dem Milz und Lymphdrüsen ungemein vergrößert waren und leukämische Umwandlung des Knochenmarkes bestand. Im Blute fanden sich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten, die aber kaum den zehnten Teil der zelligen Elemente ausmachten, »während etwa 90% ovale Zellen mit großem, länglichem, oft blasigem Kern bilden«. Auch die Hypertrophie der Milz und Lymphdrüsen und des Knochenmarkes beruht auf Vermehrung dieser Zellen, sowohl in der Milzpulpa als in den Follikeln. Diese Zellen bringen den Eindruck eines sarkomatösen Gewebes hervor, es handelt sich um Neoplasie endothelialer Elemente.

Dennig: 22jährige Frau, Dauer ein halbes Jahr. Blutbefund: 2,600.000—1,900.000 rote Blutkörperchen; w : r = 1 : 30—20; kleine Lymphocyten : große Lymphocyten = 1 : 2·8. Obduktionsbefund: Milztumor, keine Lymphdrüsenschwellung, Leber vergrößert, Knochenmark rot.

Brandenburg: 23jähriges Mädchen, Dauer etwa $2^1/_2$ Monate. Blutbefund: 4,100.000—2,000.000 rote, 29.200—92.000 weiße Blutkörperchen, darunter 72—95% Lymphocyten; diese waren überwiegend große Formen mit lappigen, heller gefärbten Kernen, als es bei den kleinen, typischen Lymphocyten der Fall ist. Kleine Lymphocyten »von typischem Aussehen« machten etwa nur den dritten Teil der Gesamtzahl aus; hie und da echte Myelocyten. Obduktion: Typisches Lymphosarkom der



mediastinalen Lymphdrüsen, übergreifend auf den Herzbeutel, mit Metastasen im Zwerchfell, dem Herzen und den Nieren; daneben Leukämie.

Michaelis: 50jährige Frau, Dauer drei Monate. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktionsbefund: Leber und Milz enorm vergrößert, keine Lymphdrüsenschwellung, Knochenmark rot. Histologisch im Knochenmark reichlich große, rundkernige Zellen, in viel geringerer Menge (neutrophile) Myelocyten, in großer Menge Riesenzellen; in der Milz die Struktur verwischt, ziemlich reichlich Riesenzellen wie im Knochenmark, sonst fast nur große Lymphocyten, selten Myelocyten; Lymphdrüsen und Leber ergeben den gleichen Befund wie die Milz.

Drozda: 12jähriger Knabe, Dauer vier Wochen. Blutbefund w : r = 1 : 25—30, in der überwiegenden Mehrzahl große, einkernige Leukocyten. Obduktion: Magen starrwandig, seine Schleimhaut von der Kardia an in plumpe Falten gelegt, von einer weißlichen Infiltration abgehoben; im Duodenum analoge, dichte Einlagerungen. Milz stark vergrößert, die Dura mater an der Außenfläche besetzt mit mächtigen Zügen einer weißen, weichen, adenoiden Substanz, die zur partiellen Usur des Schädeldaches geführt hat. Er faßt den Fall als Übergangsstufe zwischen echter akuter Leukämie und Lymphosarkomatose auf und schlägt die Bezeichnung »Sarcomatosis leucaemica« vor.

Rosenblath: 24jähriges Mädchen, Dauer etwa ein Monat. Blutbefund: 1,500.000—725.000 rote, 50.000—80.000 weiße Blutkörperchen; unter diesen treten die polynukleären an Zahl zurück, die Mehrzahl der Leukocyten übertrifft die roten Blutkörperchen um das Doppelte und mehr an Größe; ihr Kern ist blaß; kleine, einkernige Leukocyten sind nur in geringer Menge vorhanden. Obduktion: Milztumor ($11 \times 6^1/_2 \times 3$), Leber nicht vergrößert, Lymphdrüsen nicht vergrößert, Knochenmark blaßgraurot oder graugelblich, fast eiterähnlich. Der histologische Befund nur in Kürze wiedergegeben, im Knochenmark fanden sich hauptsächlich »matte«, große Zellen.

Hitschmann und *Lehndorff:* 34jährige Frau, Dauer etwa fünf Monate. Die Veränderung des Blutes bestand nur in den letzten drei Wochen; Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Lymphdrüsen bis bohnen- oder haselnußgroß, Milz $13 \times 7 \times 3$, Leber nicht vergrößert, Knochenmark gleichmäßig schmutzig-rötlichgrau. Bei histologischer Untersuchung zeigte die Milz wenig Veränderungen, in der Leber fanden sich keine Lymphome, in den Lymphdrüsen stellenweise intensive »Hyperplasie«, wodurch die Struktur verwischt erscheint. Im Abstrichpräparat aus dem Knochenmark waren fast ausschließlich größere und kleinere Lymphocyten, die denen des Blutes vollkommen glichen, kernhaltige rote, besonders Megaloblasten sehr spärlich, während polynukleäre Leukocyten und neutrophile Markzellen fast ganz vermißt wurden.

Türk: 41jähriger Mann, Dauer $5^1/_2$ Monate. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Lymphosarkom der retroperitonealen Lymphdrüsen, Metastasen in beiden Nieren, Pankreas, Mesenterium, Pleura, Perikard; die Milz leukämisch, das Knochenmark rot.

Lauber: 26jährige Frau, Dauer ein halbes Jahr. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktionsbefund: Lymphatische Wucherungen an der Innenseite



der Dura mater, am harten Gaumen, an der aryepiglottischen Falte, in den Nieren, im Ileum, Vergrößerung sämtlicher Lymphdrüsen, der Leber und der Milz, rotes Knochenmark und lymphatische Tumoren in der Orbita und in beiden Brustdrüsen. Während *Weinberger* annahm, daß es sich in diesem Falle überall nur um gutartige Hyperplasie handle, konnte sich *Türk* überzeugen, daß auch in diesem Falle »aggressives« Wachstum vorlag.

Januszkiewicz: 42jähriger Mann, Dauer $5^1/_2$ Wochen. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Milz $18 \times 11 \times 5$, Leber mit weißen Einsprengungen, Vergrößerung der Lymphdrüsen, das Knochenmark in eine weißgrünlich schimmernde, eiterförmige Masse umgewandelt. Mikroskopisch in allen Organen (Milz, Tonsillen, Lymphdrüsen usw.) vorwiegend »größere, mininukleäre, an junge Endothelzellen erinnernde Zellen, die von rundlicher oder unregelmäßig eckiger Form sind und ein schwachkörniges, fast homogenes Protoplasma aufweisen«.

Ehe wir diese Fälle zusammenfassend besprechen, hätten wir noch einer Reihe von Beobachtungen zu gedenken, die klinisch den gleichen Blutbefund aufwiesen wie die eben beschriebenen und bei welchen die Obduktion ein Chlorom aufdeckte.

Waldstein: 44jähriger Mann; chronischer Verlauf der Erkrankung, kurz ante exitum eine plötzliche Zunahme der weißen Blutkörperchen. Im Leichenblut waren die Leukocyten wesentlich vermehrt, die meisten von ihnen waren sehr groß, $18\,\mu$ im Durchmesser, protoplasmareich, mit großem, bläschenförmigem Kern, der eine dichte, netz- oder punktförmige Zeichnung enthielt. Obduktion: Chlorom; grüne Tumoren im vorderen Mediastinum, Milz bedeutend vergrößert, Lymphdrüsen an der Leberpforte nicht vergrößert, aber grün, die Leber vergrößert, an der Dura mater grüne Auflagerungen; Knochenmark rot mit grünen Einlagerungen. Der Saft der Geschwulst im vorderen Mediastinum bestand vorwiegend aus großen Zellen; neben denselben fanden sich auch gewöhnliche Lymphzellen. Unter den Fettmassen in den Schnittpräparaten waren die großen, einkernigen, protoplasmareichen überwiegend, während die kleineren aus gewöhnlichen Lymphkörperchen normaler Form bestanden.

Dock (nach einem Referat): 15jähriger Knabe. Blutbefund: 3,150.000 rote, 743.000 weiße Blutkörperchen, und zwar beträchtliche Vermehrung der großen Lymphocyten (65%), nur wenig polynukleäre Leukocyten (20%), 7% kleine Lymphocyten, keine Myelocyten, keine eosinophilen Leukocyten, spärlich Normoblasten. Obduktion: Chlorom.

Gümbel: 19jähriger Mann, Dauer sieben Wochen. Blutbefund (Leichenblut): Vermehrung der Leukocyten, und zwar in überwiegender Zahl große Lymphocyten, nur sehr selten polynukleäre und eosinophile Leukocyten, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Obduktionsdiagnose: Chlorom vorne neben der Brustwirbelsäule, ferner neben den Lendenwirbeln und vorne neben dem Kreuzbein etc. Hyperplasie fast sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz; Leukämie. Bei mikroskopischer Untersuchung fanden sich im Knochenmark dieselben großen Zellen wie im Blute, ebenso auch bei Untersuchung der chloromatösen Tumoren. In der Milz bestanden die



Follikel aus kleinen Lymphocyten, in der Pulpa fand sich eine Vermehrung der großen Zellen, in den Lymphdrüsen waren die Lymphsinus erweitert und mit den großen Zellen angefüllt, während die Follikel unverändert waren; oft waren die Lymphdrüsen in das Tumorgewebe eingebettet.

Rosenblath (Fall I): 15jähriger Mann, Dauer etwa vier Monate. Blutbefund: 1,000.000 rote, 300.000 weiße Blutkörperchen; unter diesen traten die kleinen, einkernigen und polynukleären Leukocyten an Zahl zurück gegenüber den einkernigen Leukocyten von verschiedener Größe, die bald nur wenig, bald sehr beträchtlich größer waren als die roten Blutkörperchen, einen blassen Kern und schmales Protoplasma hatten. Obduktion: Chlorom; Milz stark vergrößert, ebenso die mesenterialen Lymphdrüsen. Die Veränderung des Blutes hatte sich in diesem Falle etwa drei Wochen vor dem Tode ganz akut entwickelt.

Fall II: 8jähriger Knabe, Dauer fast drei Monate. Blutbefund: 3,700.000 rote, 40.000—58.000 weiße Blutkörperchen, unter diesen $^1/_4$—$^1/_5$ polynukleäre Leukocyten, sonst nur einkernige Formen, und zwar die kleinen Lymphocyten sehr spärlich. Obduktion: Chlorom.

Weinberger: 15jähriger Knabe, Dauer etwa ein halbes Jahr. Blutbefund vgl. Tabelle. Obduktion: Chlorom. Vergrößerung der Milz, Thymus, Tonsillen und Lymphdrüsen; grüne Knoten im Magen und der Harnblase, auf der Innenfläche der Dura mater und an der Außenfläche des Herzbeutels; ein Teil der Infiltrate war nicht grün gefärbt, so an der Außenfläche der Dura mater. Das Knochenmark war rot, die Wucherungen des Periostes hingegen grün.

Die vorstehende Literaturübersicht darf gewiß nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da bei der Reichhaltigkeit der einschlägigen Literatur, die in den verschiedensten Zeitschriften und Archiven zerstreut ist, gewiß mancher Fall übersehen wurde. Immerhin ermöglicht sie es uns aber, der aufgeworfenen Frage nach der Beziehung zwischen dem sogenannten lymphämischen Blutbefund und der anatomischen Veränderung der Organe näher zu treten.

Bei zusammenfassen der Betrachtung der aufgezählten Fälle ergibt sich, daß in der ersten Gruppe (S. 209 ff.) eine vorwiegende Vermehrung der kleinen, in der zweiten Gruppe eine Vermehrung der großen Lymphocyten *Ehrlichs* bestand. Soweit genauere Zählungen vorliegen, sind die betreffenden Fälle in der Tabelle I zusammengestellt, die an Stelle der Tabelle *Pinkus'*, die nur wenige Beobachtungen umfaßt, treten und dieselbe in einigen Angaben korrigieren soll. Die Fälle der ersten Gruppe stehen hinsichtlich des Blutbefundes und der Organveränderungen in voller Analogie zu den Fällen I—III unserer Beobachtung, die Fälle der zweiten Gruppe gleichen ebenso in jeder Hinsicht unseren Fällen IV—VII. Die Veränderungen betreffen auch hier meist den gesamten lymphatischen Apparat, beschränken sich aber in einzelnen Fällen,



Tabelle II.

Akute Fälle mit Vermehrung der		Chronische Fälle mit Vermehrung der	
großen, einkernigen Leukocyten	(kleinen) Lymphocyten	großen, einkernigen Leukocyten	(kleinen) Lymphocyten
Bradley	*Theodor*	*van de Wey*	*Nékam*
Herrick	*Kübler*	(2 Fälle)	*Mosler*
Greiwe	*Immermann*	*Strauß*	*Mosse*
Hindenburg	*Fleischer* und	*Grawitz* (2 Fälle)	*Kreibich*
Müller (3 Fälle)	*Pentzoldt*	*Türk*	*Wertheim*
Bradford u. *Shaw*	*Crae*	*Weinberger*	*Rieder*
(3 Fälle)	*Fraenkel*	*Lauber*	*Müller*
Haushalter et *Richon*	*Kühnau* und *Weiß*	*Dennig*	*Pinkus*
Israel	*Pineles*	*Hirschlaff*	*Reckzeh*
Palma	*Walz*	*Askanazy*	*Grawitz* (2 Fälle)
Askanazy	*Pappenheim*	*Rosenblath*	*Askanazy*
Seelig	*Rocaz*		*Pappenheim*
Fraenkel	*Zinkeisen*		*Askanazy*
Hirschlaff	*Grawitz*		*Zinkeisen*
Körmöczi	Eigener Fall II		Eigene Fälle
Gilbert et *Weil*			I und III
(2 Fälle)			
Brandenburg			
Grawitz			
Michaelis			
Drozda			
Hitschmann und			
Lehndorff			
Januszkiewicz			
Gümbel			
Rosenblath (3 Fälle)			
Obrasztow			
Eigene Fälle			
IV—VII			
35 Fälle	14 Fälle	12 Fälle	17 Fälle
49		29	

wie es auch bei der ersten Gruppe der Fall ist (vgl. oben), nur auf gewisse Abschnitte desselben. So war in den Fällen *Körmöczi, Dennig, Michaelis, Rosenblath, Hitschmann* und *Lehndorff* und in unserem Falle VII vorwiegend das Knochenmark erkrankt, während die übrigen Organe (Milz, Lymphdrüsen, Leber) in den einzelnen Fällen nur in sehr geringem Grade oder gar nicht beteiligt waren. Allerdings ist es zum Teile fraglich, ob diese Angabe in den einzelnen Fällen in voller Schärfe aufrecht zu erhalten ist, da beispielsweise in dem Falle *Körmöczi* die Lymphdrüsen zwar als atrophisch bezeichnet werden, bei histologischer Untersuchung aber reichlich jene großen, einkernigen Zellen enthielten, also auch in diesen wenn auch nicht vergrößerten



Lymphdrüsen eine gesteigerte Zellneubildung vorhanden war. Ebenso waren auch in unserem Falle VII die Lymphdrüsen und die Milz makroskopisch nur wenig verändert, während die histologische Untersuchung zeigte, daß diese Organe gleichfalls bereits beteiligt waren. Es scheint, daß in diesen Fällen der Tod frühzeitig eingetreten ist, zu einer Zeit, da der Krankheitsprozeß noch in der Entwicklung begriffen war.

Was die hervorgehobenen Unterschiede zwischen den beiden Arten des Blutbefundes (dem kleinzelligen und dem großzelligen) anlangt, so wurde von verschiedenen Seiten versucht, dieselben aus dem Verlaufe der Erkrankung zu erklären.

So hat schon *Fraenkel* die vorwiegende Vermehrung der sogenannten großen Lymphocyten als charakteristischen Befund der akuten Leukämie bezeichnet, *Ehrlich* hingegen betont, daß alle lymphatischen Leukämien durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen, und zwar besonders der größeren Zellform, gekennzeichnet sind, und daß der Reichtum des Blutes an großen Lymphzellen durchaus nicht etwa für die akute Art der lymphatischen Leukämie charakteristisch ist. *Pinkus* gibt an, daß sich ein bestimmtes Verhältnis der großen Lymphocyten zu den kleinen nicht aufstellen lasse, daß aber bei der akuten Leukämie häufiger die großzelligen Elemente vermehrt zu sein scheinen. *Türk* bemerkt gelegentlich, daß alle Fälle akuter Leukämie durch große Mengen solcher Zellen gekennzeichnet seien. Dieselbe Anschauung vertrat jüngst *Januszkiewicz*. Aus der vorliegenden Literatur (vgl. Tabelle II) ergibt sich aber, daß von 49 Fällen akuter lymphatischer Leukämie $35 = 71\%$ eine vorwiegende oder ausschließliche Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten (große Lymphocyten *Ehrlichs*), $14 = 29\%$ eine solche der (kleinen) Lymphocyten aufwiesen, während von 29 chronischen lymphatischen Leukämien $12 = 41{\cdot}3\%$ eine Vermehrung der großen, $17 = 58{\cdot}7\%$ eine solche der kleinen Lymphocyten darboten. Bei diesem Zahlenverhältnis geht es wohl nicht an, zwischen der Art des Blutbefundes und der Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes einen Zusammenhang zu konstruieren, abgesehen davon, daß, wie schon hervorgehoben, bei der Mehrzahl der angeblich akuten Fälle die anamnestischen Daten mit dem anatomischen Befunde an einzelnen Organen in Widerspruch stehen.

Die Vorstellung, welche dieser Auffassung zugrunde lag, war die, daß die sogenannten großen Lymphocyten die Mutterzellen der kleinen wären. Nachdem *Ehrlich* auf Grund seiner farbenanalytischen Untersuchungen beide Zellarten infolge des identischen Verhaltens ihres Protoplasmas verschiedenen Farbstoffen gegenüber als Lymphocyten



bezeichnet hatte, nahm *Fraenkel* an, daß in Fällen akuter Leukämie infolge einer ungemein gesteigerten Proliferation eine große Menge junger Lymphzellen (eben jene großen Lymphocyten) entstünden und in das Blut hineingelangten. Er mußte sich allerdings selbst bereits den Einwand machen, daß diese Zellen sich wesentlich von den jungen Elementen unterscheiden, die man in den Follikeln einer normalen Lymphdrüse findet, er weist aber darauf hin, daß sich vereinzelt auch größere Formen in den Lymphbahnen der Lymphdrüsen vorfinden und daß man namentlich in den Keimzentren normalerweise bereits den größeren Zellen ähnliche Formen beobachte.

Gegen die Auffassung *Fraenkels* nahm bereits *M. Askanazy* Stellung, indem er dieselbe als eine Neuerung bezeichnet und beifügt: »Wir haben uns gewöhnt, in der ‚Lymphzelle', dem ‚Lymphocyten', ‚der lymphoiden Rundzelle' ein in der Histologie scharf präzisiertes morphologisches Element zu sehen, eine kleine, die roten Blutkörperchen nicht viel an Größe überragende runde Zelle mit einem dieselbe fast ausfüllenden, runden, sich dunkel färbenden, d. h. chromatinreichen Kern und einem ganz schmalen, bisweilen kaum noch deutlich zu erkennenden Protoplasmasaum.« Er hält es daher nicht für rätlich, die großen mononukleären Elemente zu den Lymphocyten zu rechnen und die vornehmlich solche Zellen beherbergenden Fälle als Lymphämien zu bezeichnen.

Auch andere Autoren, z. B. *Brandenburg*, betonen die Schwierigkeit, die diese Zellen »ihrer Erkennung als zur Lymphocytengruppe gehörend« bereiten und werfen die Frage auf, ob hier nicht »mehrere Zustände zusammengeworfen werden«.

Ebenso gibt *Benda*, auf dessen histologischen Untersuchungen die Anschauungen *Fraenkels* zum großen Teil basierten, in einer späteren Arbeit zu, daß die Bezeichnung der großen Zellen als Lymphocyten mit Recht angegriffen worden ist, weil sich dieselben von den gewöhnlichen Lymphocyten unterscheiden. Da er sie aber für identisch mit den Zellen der Keimzentren und für Stammformen der Lymphocyten hält, schlägt er für sie den Namen »Lymphogonien« vor.

Auch in der Folge blieb die Bedeutung und Stellung dieser Zellen im System unklar, und die Frage ist noch heute kontrovers, namentlich soweit es sich um die Zellen bei den in Rede stehenden Formen der lymphatischen Leukämie handelt.

Die Bezeichnung dieser Zellen als Markzellen *(Troje)*, als Myeloblasten *(Naegeli)* etc. ist von der Mehrzahl der Autoren bereits aufgegeben.



Michaelis bezeichnet dieselben Elemente als »indifferente Lymphoidzellen« und erblickt in ihnen eine noch undifferenzierte Zellform, die die Fähigkeit hat, sich in andere, höher differenzierte Zellen umzuwandeln.

Diese Auffassung deckt sich mit der Anschauung *Grawitz'*, der dieselben Zellen als unreife Zellen bezeichnet und gegen ihre Auffassung als Lymphocyten Stellung nimmt. »Es werden bei der Leukämie als Lymphocyten mononukleäre, farblose Zellen von allerverschiedenster Größe der Zelle selbst und des Kernes zusammengeworfen, sofern der Zelleib keine Granulation zeigt und sich basophil färbt . . . trotzdem doch, wie uns alle neueren Untersuchungen über diese Formen gelehrt haben, die großen Zellen dieser Gruppe von den kleinen Lymphocyten genau ebenso weit entfernt sind wie von den mehrkernigen neutrophilen Zellen.«

Es sei ferner daran erinnert, daß *Babes* in dem oben zitierten Falle eine Übereinstimmung zwischen den Zellen im Blute und den Zellen der sarkomatös umgewandelten Organe des lymphatischen Apparates konstatierte und bemerkt, »daß man in diesem Falle von einer geschwulstartigen Wucherung im Blute sprechen kann, welche eine wohl seltene Abart der Leukämie darstellt«.

Fall IV unserer eigenen Beobachtung steht in vollem Einklange mit diesem Falle, auch dort hat man bei unbefangener Durchsicht der Blutpräparate im Vergleich mit den Abstrichpräparaten des Mediastinaltumors den Eindruck, als wären die großen einkernigen Leukocyten »Geschwulstzellen«.

Auch *Januszkiewicz* betont die große Ähnlichkeit der in dem Blute und den Organen seines Falles nachgewiesenen Zellen mit endothelialen Elementen und wirft die Frage auf, »ob nicht hier das Endothel, an dem sämtliche Gewebe und Organe so reich sind, eine gewisse, vielleicht sehr wichtige Rolle in der Bildung von Lymphomen und großen Lymphocyten spiele«. Wenn wir auch weit davon entfernt sind, uns dieser Ansicht anschließen zu wollen, so sei sie hier erwähnt, um den vielseitigen, bisweilen auch geschwulstähnlichen Charakter der fraglichen Zellen zu beleuchten.

Es ist ja auch zu erwägen, ob diese Zellen, die bei den hier in Betracht kommenden Formen der lymphatischen Leukämie das Blutbild beherrschen, mit den im normalen Blute vorkommenden sogenannten großen Lymphocyten *Ehrlichs* identisch sind.

Gerade diese Frage ist um so berechtigter, aber zugleich um so schwieriger geworden, seit *Marchand* neuerdings den Nachweis führte, »daß die Blutgefäße regelmäßig von einer Anzahl Zellen be-



gleitet werden, die die Fähigkeit besitzen, Elemente von der Beschaffenheit der Lymphocyten und der großen einkernigen Leukocyten zu produzieren . . . daß ferner die Möglichkeit vorliegt, daß diese Zellen in die Blutbahn gelangen (wie bei dem Embryo und gewöhnlich in den blutbildenden Organen) und auf diese Weise wirkliche Leukocyten bilden.« *Paltauf* erblickt in einer Proliferation dieser »leukocytoiden« Zellen *Marchands* und dem Eindringen derselben in das Blut die Ursache des lymphämischen Blutbefundes bei gewissen Hauterkrankungen (Mycosis fungoides).

Jedenfalls ergibt sich aus den vorstehenden Ausführungen, daß die Deutung der großen, einkernigen Leukocyten im lymphämischen Blute sehr schwierig ist und daß man sie keinesfalls mit den typischen Lymphocyten identifizieren darf, vielmehr von denselben trennen muß. Anderseits unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß sie in gewisser Beziehung zu denselben stehen und den Entstehungsort mit denselben gemein haben.

Durch die zahlreichen vorliegenden Untersuchungen ist erwiesen, daß auch die großen, einkernigen Leukocyten aus dem lymphatischen Apparat stammen, wenn wir unter dieser Bezeichnung das gesamte lymphoide Gewebe des Körpers, also vor allem Lymphdrüsen, Milz, die lymphatischen Anhäufungen in verschiedenen Organen und zum Teil auch das Knochenmark, soweit es für die Produktion von Lymphocyten in Betracht kommt, zusammenfassen. Der Nachweis, daß der lymphatische Apparat tatsächlich die Quelle der in Rede stehenden großen, einkernigen Leukocyten ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß er in allen Fällen, in denen diese Zellen in größerer Menge im Blute auftreten, in allen oder in einzelnen Abschnitten fast nur aus diesen Zellen besteht. Da er normalerweise fast ausschließlich aus typischen Lymphocyten besteht und, wie heute bereits wohl als feststehend angenommen werden kann, dabei die Quelle eben dieser Zellen im Blute bildet, so ergibt sich ungezwungen der Schluß, daß er, wenn er in der angegebenen Weise verändert ist, auch den Entstehungsort der großen Leukocyten im Blute abgibt.

Diese Veränderung des lymphatischen Apparates ist, wie sich aus der vorstehenden Literaturübersicht und unseren eigenen Beobachtungen (Fall IV—VII) ergibt, im wesentlichen stets dieselbe und wird auch von verschiedenen Autoren als charakteristischer Befund der akuten lymphatischen Leukämie aufgestellt (wobei daran erinnert werden muß, daß eben die Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten meist als typischer Befund gerade der akuten lymphatischen Leukämie angesehen wurde).



So war in den Fällen *Fraenkels*, der den Grund dieser Lehre gelegt hat, den Befunden *Bendas* zufolge »der normale Drüsenbau fast ganz verdeckt, eine Abgrenzung zwischen Keimzentren, Keimlagern und Sinus verschwunden, nur noch die zentralen Sinus und austretenden Lymphgefäße sind erkennbar. Einen ganz entsprechenden Bau zeigen die Milz und die metastatischen Lymphome«. Dabei sind die Sinus von eben jenen großen Leukocyten, die man im Blute findet, vollgepfropft und die Struktur der Lymphdrüsen ist eben durch die Wucherung dieser Zellen verwischt.

Pinkus gibt den histologischen Befund in folgender Weise wieder: »Die histologische Struktur der Lymphdrüsen weicht ziemlich weit von dem normalen Verhalten ab. Der innere Bau der Drüse ist, soweit es sich um Unterscheidung von Lymphbahnen und zellenerzeugenden Parenchym handelt, bis zu einem gewissen Grade erhalten, nur überwiegen die zelligen Teile bei weitem das die Gefäße führende Stroma. In der Anordnung der Zellen ist eine viel weiterreichende Änderung vorgegangen. Während die normale Drüse nur stellenweise und immer nur im Innern ihrer Knötchen und Markstränge Bezirke lebhafter Zellproliferation (die sogenannten Keimzentren) führt, ist die Lymphdrüse bei der akuten Leukämie in einen gleichmäßig proliferierenden Zellhaufen verwandelt, der nur einen geringen Bestandteil an typischen, ruhenden kleinen Lymphocyten enthält und fast ausschließlich aus großen, sich mitotisch teilenden Lymphzellen (*Bendas* Lymphogonien) besteht; die Drüse hat im ganzen die histologischen Charaktere des Keimzentrums angenommen . . . Die Zellen, welche die Hauptmasse der Drüsen bilden, sind große, einkernige Gebilde mit geringem Protoplasma. Sie gleichen in jeder Beziehung den bereits geschilderten großen Lymphocyten ; . . . dem Bau dieser Drüsen vollkommen gleich ist die Zusammensetzung der vergrößerten Lymphfollikel des Intestinaltraktus und die der sogenannten ‚metastatischen' Lymphome.«

Diese histologischen Befunde decken sich nach jeder Richtung vollkommen mit den in unseren Fällen IV—VII erhobenen und mit jenen, die in der zweiten Gruppe der oben mitgeteilten Fälle vorliegen. Sie entsprechen nicht dem gewöhnlichen Bilde hyperplastischer Lymphdrüsen, sondern stimmen vielmehr mit jenen Befunden überein, die nach *Kundrat* und *Paltauf* bei der Lymphosarkomatose erhoben werden. Tatsächlich lag auch in einer Reihe der hier in Betracht kommenden Fälle eine typische Lymphosarkomatose vor, es sind dies Fall IV unserer eigenen Beobachtung, ferner die Fälle *Israel, Palma, Strauß, Brandenburg, Drozda, Türk.* In der Mehrzahl der Fälle



schien es sich aber nach dem makroskopischen Befund bei der scheinbar lokalen Begrenzung der Lymphome und dem Fehlen heterotoper Bildungen um hyperplastische Prozesse zu handeln, und nur durch die histologische Untersuchung gelang es, die Verwandtschaft derselben mit der Lymphosarkomatose aufzudecken; allerdings lassen auch in einzelnen dieser Fälle manche Angaben in den Obduktionsprotokollen Zweifel an dem durchwegs gutartigen Wachstum der Geschwulstbildungen berechtigt erscheinen (z. B. *Askanazy, Seelig, Fraenkel, Lauber*). Auch findet die Annahme in manchen Befunden ihre Stütze, daß jene Fälle, in welchen die lymphatischen Bildungen noch lokal begrenzt sind und nicht auf die Umgebung übergreifen, eben erst in der Entwicklung begriffen sind und noch nicht ihre volle Ausbildung erlangt haben.

Für die Beurteilung und Auffassung der hier in Betracht kommenden, durch die enorme Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten im Blut gekennzeichneten Fälle ist das analoge Verhalten des Chloroms von ausschlaggebender Bedeutung. Das Chlorom kann, wenn man von der grünen Färbung absieht, der wohl nur eine sekundäre Bedeutung beizumessen ist, als Typus des fraglichen Krankheitsbildes angesehen werden, sowohl was den Blutbefund als die anatomischen und histologischen Veränderungen der Organe anlangt. Anderseits zeigt es aber eine so weitgehende Übereinstimmung mit der *Kundrat*schen Lymphosarkomatose, daß es von *Paltauf* derselben zugerechnet wird. In gleichem Sinne spricht sich auch neuerdings *Risel* in einer Arbeit aus dem *Marchand*schen Institut aus, der für das Chlorom die Bezeichnung Chlorolymphosarkom vorschlägt. Dabei gibt es Chloromfälle (vgl. Fall VI unserer Beobachtung), in welchen, falls durch eine interkurrente Erkrankung frühzeitig der Exitus eintritt, an den Geschwulstbildungen das maligne Wachstum gar nicht erkennbar oder kaum angedeutet ist.

Diese Betrachtung berechtigt also zu dem Schlusse, daß wir es bei den in Rede stehenden Fällen mit einem Krankheitsbilde zu tun haben, das in sehr naher Verwandtschaft zu der Lymphosarkomatose steht, dem also jedenfalls keine gewöhnliche Hyperplasie, sondern eine atypische Wucherung des lymphatischen Apparates zu Grunde liegt.

Diese Fälle unterscheiden sich aber in zweifacher Richtung von der typischen *Kundrat*schen Lymphosarkomatose, nämlich erstens durch den Blutbefund und zweitens durch ihre Ausbreitung.

Über den Blutbefund in den typischen Fällen von Lymphosarkomatose liegen derzeit noch relativ spärliche Mitteilungen in der Literatur vor.



So fand *Sadler* bei seinen Untersuchungen in vier Fällen von Sarkomen mehr minder beträchtliche Leukocytosen. Seine Fälle sind folgende:

Fall I. Sarcoma thymi progrediens ad pericardium et pleuram; Sarcoma metastat. glandul. lymphat. etc. Zahl der weißen Blutkörperchen 9044, später 372.000, 265.000; w : r = 1 : 455—7·3 bis 8·1.

Fall II. Sarcoma glandul. lymphat. Zahl der weißen Blutkörperchen 33.248, 33.057, 31.387; w : r = 1 : 109—110—106.

Fall III. Sarcoma glandul. lymphat. Zahl der weißen Blutkörperchen 19.299, 15.923; w : r = 1 : 237—282.

Fall IV. Sarcoma abdominis. Zahl der weißen Blutkörperchen 15.592; w : r = 1 : 259.

Genauere Blutbefunde respektive Angaben über die Art der Leukocytenvermehrung teilt *Sadler* nicht mit; es wird nur bemerkt, daß im Fall I die Zahl der Leukocyten so beträchtlich war, daß klinisch an eine Leukämie gedacht werden mußte.

Canon fand in einem Falle von Lymphosarkom ein Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen = 1 : 100; darunter 1·6% eosinophile und 70% polynukleäre Leukocyten.

Reinbach fand bei Sarkomen im allgemeinen Leukocytosen, und zwar hauptsächlich Vermehrung der polynukleären Leukocyten.

Limbeck sagt in seinem Lehrbuch: »Mir war in den zwei von mir untersuchten Fällen von lymphatischer Leukämie stets die Ähnlichkeit des Blutbildes mit dem bei sogenannter Lymphosarkomatose aufgefallen.« Man vergleiche hiermit den Fall I *Sadlers*.

Grawitz teilt mit, daß er in drei Fällen eigener Beobachtung so hochgradige Leukocytosen fand, daß auf den ersten Blick der Verdacht auf Leukämie entstand, doch gehörten die Leukocyten vorwiegend der polynukleären neutrophilen Form an.

Pinkus gibt an, daß bei dem Lymphosarkom die Lymphocyten »entweder normale Zahlen oder, in den meisten Fällen, eine — zuweilen extreme — Lymphocytenverminderung« aufweisen, was auch mit den Erfahrungen *Türks* im Einklang steht.

Dem gegenüber sind die hier in Betracht kommenden Fälle durchwegs charakterisiert durch eine hochgradige Vermehrung der großen, einkernigen, Geschwulstzellen ähnlichen Leukocyten im Blute. Allerdings sind wir über die Entstehung und Bedeutung dieser Veränderung noch vollständig im Unklaren.

Der lymphämische Blutbefund, i. e. die »Überschwemmung« des Blutes mit Lymphocyten im Sinne *Ehrlichs*, also den echten



Lymphocyten und den großen, einkernigen Leukocyten, kommt nach allgemeiner Annahme durch Ausschwemmung der Lymphocyten (worunter auch die sogenannten großen Lymphocyten inbegriffen sind) aus dem lymphatischen Apparat zustande. Unter welchen Bedingungen dieselbe erfolgt, ist derzeit noch nicht aufgeklärt. Nach den Untersuchungen *Bendas* findet man bei akuten und chronischen Leukämien Gefäßveränderungen, indem sowohl in den primären als in den metastatischen Lymphomen die Venenwand von der lymphatischen Neubildung völlig durchwuchert ist, so daß in größeren Venen sogar kleine Lymphome der Intima zustande kommen. *Benda* erklärt hieraus das Eindringen der Lymphocyten in die Blutbahn.

Mosses in der jüngsten Zeit veröffentlichte Untersuchungen bestätigen die Befunde *Bendas*. Er beobachtete gleichfalls das Eindringen von Lymphocyten in die unverletzte Gefäßwand und schließt hieraus, daß bei der lymphatischen Leukämie eine Steigerung des schon in der Norm in geringerem Grade stattfindenden Durchtrittes von Lymphocyten durch die Wand der Gefäße *(Schuhmacher)*, und zwar sowohl der Venen als der Kapillaren stattfinde.

Auch wir konnten in einzelnen unserer Fälle ähnliche Befunde, wie *Benda* und *Mosse* erheben, die gleichfalls zeigen, daß Lymphocyten an verschiedenen Stellen die Gefäßwandungen infiltrieren und von hier aus in die Blutbahn gelangen. Vom anatomischen Standpunkt aus erscheint es aber im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß durch derartige Befunde die Ausschwemmung der Zellen ins Blut zu erklären ist; so möchten wir darauf hinweisen, daß gerade bei der typischen Lymphosarkomatose, bei welcher, wie erwähnt, der Blutbefund meist normal ist, der Einbruch der Geschwulstmassen in die Blutbahn viel öfter und in viel ausgedehnterem Maße zustande kommt. Auch wäre in diesem Zusammenhange nochmals an die interessante Beobachtung von *Kühnau* und *Weiß* (vgl. oben) zu erinnern, die bei einem Pseudoleukämiker bereits zwei Stunden nach einer Pilokarpininjektion eine anhaltende Lymphocytose beobachteten.

Derartige Erfahrungen nötigen vielmehr zu der Annahme, daß chemotaktische Einflüsse uns unbekannter Art die Ausschwemmung der Leukocyten in das Blut bewirken. Ob dieselbe eng mit dem betreffenden Krankheitsprozeß verknüpft ist und zu dem Wesen derselben gehört oder ob sie nur ein sekundär zu demselben hinzugetretenes Krankheitssymptom darstellt, müssen wir einstweilen noch unentschieden lassen. Sprechen einzelne Umstände in ersterem Sinne, so findet letztere Annahme ihre Stütze darin, daß die Ausschwem-

mung der Zellen in das Blut in den einzelnen Fällen zu verschiedenen Zeiten auftritt, oft bereits frühzeitig, oft aber erst sehr spät, auch ohne daß eine nachweisbare Änderung in dem Krankheitsbilde zu bemerken wäre und daß ferner sogar eine beträchtliche Ausschwemmung der Leukocyten auch ohne interkurrente Erkrankung wieder vollkommen verschwinden kann. In demselben Sinne würden auch die gleich zu besprechenden Fälle mit nur relativer Vermehrung der Lymphocyten beziehungsweise einkernigen Leukocyten im Blute, also mit sehr geringer Ausschwemmung, sprechen.

Von der Entscheidung dieser Frage hängt es auch ab, ob wir in der lymphatischen Leukämie (und, wie an anderer Stelle gezeigt werden soll, in der Leukämie überhaupt) eine selbständige Erkrankung oder nur eine durch eine bestimmte Veränderung des Blutes charakterisierte Erscheinungsform der Hyperplasie des lymphatischen Apparates zu erblicken haben, die in anderen Fällen auch ohne diesen Blutbefund verlaufen kann.

Jedenfalls bildet aber dieser auffällige Blutbefund ein sehr beachtenswertes Symptom, das die zuletzt besprochene Erkrankungsform des lymphatischen Apparates von der ihr sonst sicherlich sehr nahestehenden Lymphosarkomatose *Kundrat-Paltauf*, die ohne Vermehrung der einkernigen Leukocyten im Blute einhergeht, unterscheidet.

Ein weiterer Unterschied liegt, wie erwähnt, in der Ausbreitung der Erkrankung. Bei den hier in Betracht kommenden Fällen ist fast stets der gesamte lymphatische Apparat in gleicher Weise verändert, also vor allem Milz und Knochenmark, während bei der typischen Lymphosarkomatose gerade diese Organe meist frei bleiben oder zum mindesten nicht in der hier beobachteten Gleichmäßigkeit erkranken.

Diese beiden wesentlichen Differenzen im Blutbefunde und in den Organveränderungen nötigen daher, die fraglichen Fälle vorderhand lediglich als atypische Wucherungen des lymphatischen Apparates zu bezeichnen, die der Lymphosarkomatose jedenfalls sehr nahestehen und vielleicht vorteilhaft mit einem neuen Namen zu bezeichnen wären.

Wir kommen mithin zu dem Schlusse, daß bisher unter der Bezeichnung lymphatische Leukämie zwei verschiedene Prozesse zusammengefaßt wurden. Nach *Pinkus* haben alle Formen der lymphatischen Leukämie »ein gemeinsames Band in dem lymphämischen Blutbefund und stellen sich gewissermaßen als nur durch gewisse grobe Eigenheiten voneinander geschiedene Erscheinungsweisen einer einzigen Krankheit dar«. Wir haben aber gesehen, daß der lymphämische Blutbefund nicht einheit-



lich ist, indem er in einer Reihe von Fällen — und zwar, wie ausdrücklich hervorgehoben werden muß, sowohl in akut als in chronisch verlaufenden Fällen — durch eine vorwiegende oder fast ausschließliche Vermehrung kleiner, einkerniger Leukocyten, der echten Lymphocyten, in einer anderen Reihe von Fällen, bei welcher ebenfalls ein akuter oder chronischer Verlauf vorkommt, durch vorwiegende oder fast ausschließliche Vermehrung großer, einkerniger, ungranulierter Leukocyten charakterisiert ist; diese letzteren werden gewöhnlich als große Lymphocyten bezeichnet, ein Name, der nach der übereinstimmenden Ansicht zahlreicher Autoren ungeeignet ist und aufgegeben werden sollte. Dem verschiedenen Blutbefund entspricht nun, wie wir gesehen haben, auch ein verschiedener anatomischer und histologischer Befund, indem den Fällen mit Vermehrung der Lymphocyten im Blut eine wahre Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates oder einzelner Teile desselben, den Fällen mit Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten eine atypische, der Lymphosarkomatose sehr nahestehende Wucherung desselben zugrunde liegt. Es kann somit der Satz nicht mehr aufrechterhalten werden, daß die lymphatische Leukämie eine einheitliche, durch einen gemeinsamen Blutbefund charakterisierte Erkrankung ist.

Nicht immer erreicht jedoch die Veränderung des Blutes in den beiden besprochenen Krankheitsbildern jenen hohen Grad, wie es in den bisher mitgeteilten Fällen zu beobachten war. In beiden Gruppen kommen auch Fälle vor, in welchen die absolute Leukocytenzahl gar nicht oder nur in geringem Grade vermehrt ist, unter denselben aber die Lymphocyten oder die großen, einkernigen Leukocyten eine mehr minder beträchtliche Vermehrung aufweisen. Nur eine genaue Blutuntersuchung kann in diesen Fällen ihre Zugehörigkeit zu den besprochenen Krankheitsbildern aufdecken.

Bezüglich der ersten Gruppe kommen hier die Fälle echter Pseudoleukämie in Betracht. Es ist ja bekannt, daß unter dieser Bezeichnung früher eine Reihe verschiedener Prozesse zusammengefaßt wurde, daß es aber auf Grund in neuerer Zeit vorgenommener anatomischer Untersuchungen gelungen ist, durch Abtrennung nicht hierher gehöriger Krankheitsprozesse den Begriff der Pseudoleukämie wesentlich einzuengen und schärfer zu umgrenzen (*Paltauf*, *Sternberg*). Unter dieser Voraussetzung wird als Pseudoleukämie eine Hypertrophie und Hyperplasie des lymphatischen Apparates verstanden, die klinisch mit normalem oder richtiger nicht wesentlich verändertem Blutbefund einhergeht. Nach *Ehrlich* und *Pinkus* kommt nämlich den Fällen echter Pseudoleukämie eine relative Lymphocytose, d. h. relative Ver-



mehrung der Lymphocyten ohne absolute Vermehrung der Leukocyten zu. Allerdings muß es einstweilen noch unentschieden bleiben. ob dieser Blutbefund in allen derartigen Fällen zu erheben ist. So betont *Türk*, daß es seltene Fälle echter Pseudoleukämie ohne Lymphocytose gebe und auch der eine der beiden im folgenden mitzuteilenden Fälle könnte vielleicht in diesem Sinne verwertet werden.

Fall VIII. J. F., 58 Jahre, Kutscher, aufgenommen am 25. August 1894 auf die I. medizinische Abteilung des Rudolfspitales; gestorben am 29. Oktober 1894. (Publiziert in der Zeitschrift für Heilkunde, Bd. XIX.)

Patient gab bei der Aufnahme an, daß sich vor drei Monaten eine Schwellung der linksseitigen Halslymphdrüsen und in weiterer Folge der rechtsseitigen Halslymphdrüsen, der Achsel- und Inguinaldrüsen entwickelt habe.

Blutbefund: 3,820.000—3,590.000 rote, 3000—2500 weiße Blutkörperchen; keine Poikilocytose, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen; »das Blutbild zeigt bezüglich des Verhältnisses der verschiedenen Leukocytenformen keine wesentliche Abweichung von dem normalen«.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, mittelkräftig gebaut, allgemeine Decke schmutzig-bräunlich, über dem Abdomen grünlich verfärbt, mit umschriebenen blaßroten Totenflecken auf der Rückseite. Über dem Kreuzbein und dem linken Trochanter Dekubitus. Das Gesicht stark verfallen, Pupillen enge, Schleimhäute blaß, über dem Rand des linken Schildknorpels ein haselnußgroßer, derb-elastischer Knochen tastbar. Klavikulargruben tief eingesunken, in beiden Achselhöhlen lassen sich einzelne nußgroße, bewegliche Drüsen tasten; an den Seiten des Halses bohnengroße Drüsen tastbar. Thorax breit, gut gewölbt. In beiden Inguinalgegenden wölben sich durch die dünne Haut über bohnengroße Drüsen vor.

Unterhautzellgewebe fettlos, Muskulatur dünn, braunrot, trocken. Zwerchfell rechts am unteren Rande der fünften, links der sechsten Rippe stehend.

Der Knoten über dem Schildknorpel ist eine Lymphdrüse, die im Zentrum gerötet, peripher markig-graurot erscheint und reichlichen Saft gibt. Die rechtsseitigen jugularen Drüsen untereinander zu walzenförmigen Paketen verschmolzen, ziemlich weich, erscheinen am Durchschnitt durch Injektion intensiv gerötet, auch ekchymosiert, von Saft strotzend, das Zwischengewebe sowie auch die Kapsel an der Oberfläche hie und da ekchymosiert; ebenso die Drüsen, die mit dem umgebenden Zellstoff fester verwachsen sind, weiche, über nußgroße bis taubeneigroße Pakete bilden, dunkel gerötet, sowohl durch Injektion als auch durch Ekchymosierung, dazwischen auch markig-graurot, allenthalben saftreich.

Linkerseits die supraklavikularen Lymphdrüsen mit den tiefen jugularen verwachsen und hierdurch bis hühnereigroße, an den Skalenis und den Gefäßen gelagerte Tumoren bildend.



Schilddrüse klein, ausgedehnt fibrös, so daß nur wenig Parenchym erkennbar ist. Schleimhaut des Kehlkopfes blaß.

Im linken Pleuraraum etliche Liter einer hämorrhagisch-braunroten Flüssigkeit, die linke Lunge vollständig ans Mediastinum gedrängt, mit einer hämorrhagischen Exsudatmembran bedeckt, darunter eine sehr gefäßreiche, von Blutungen durchsetzte, sehr zarte, abstreifbare Gewebsschichte; das Parenchym vollständig luftleer, blaßgrau. Die rechte Lunge ab und zu durch fädige Pseudomembranen angewachsen, sehr stark, im Unterlappen fast ballonartig aufgedunsen; das Gewebe stark rarefiziert, grobläckig, blutarm; Unterlappen etwas feucht.

Im vorderen Mediastinum bis walnußgroße, markig geschwellte, durch Hämorrhagien und durch Injektion dunkel gerötete Drüsen mit etwas verdickter Kapsel.

Im Herzbeutel wenig braungelb gefärbtes Serum, Herz klein, abgemagert, das Epikard über dem rechten Ventrikel in Form eines Sehnenfleckes getrübt und verdickt, die Koronargefäße stark geschlängelt, in den Herzhöhlen locker geronnenes Blut und Fibringerinnsel, das Herzfleisch braun, zähe, die Spitzen der Papillarmuskel links sehnig, die Klappen zart und schlußfähig.

Lagerung der Baucheingeweide normal, das Kolon transversum ziemlich stark, die Dünndärme mäßig gasgebläht, die Serosa graulich verfärbt, pigmentiert, das Netz vollkommen fettlos, am Ansatz desselben und am Ligamentum gastro-colicum zahlreiche, erbsen-, linsen- und kleinbohnengroße, weißliche Knoten, die ziemlich hart sind, Lymphdrüsen entsprechen und ziemlich reichlich Saft geben, auch auf der Schnittfläche weiß sind.

Die Leber kleiner, mit einem scharfen Rand, auf der Schnittfläche braun, ziemlich deutlich gekörnt, glänzend. Im Zentrum des rechten Lappens ein verzweigtes, kalkiges Konkrement.

M i l z $17 \times 9 \times 5$, zeigt eine im allgemeinen verdickte Kapsel mit knorpelähnlichen, dendritischen, umschriebenen Einlagerungen, erscheint etwas weicher, auf der Schnittfläche die Pulpa graurot, etwas ausstreifbar, von mehr oder weniger teigiger Konsistenz, die Follikel grauweiß, hie und da ziemlich deutlich sichtbar; im oberen Anteil zahlreiche schwärzliche Verfärbungen.

Im Ligamentum hepato-duodenale bohnengroße Lymphdrüsen, die markig geschwellt und durch Injektion etwas gerötet sind.

Im kleinen Becken die Serosa ebenso wie das retroperitoneale Zellgewebe von pseudomelanotischer Verfärbung, die L y m p h d r ü s e n v o r d e r W i r b e l s ä u l e v e r g r ö ß e r t, zu länglichen, wulstartigen Paketen verwachsen, zeigen ebenfalls pseudomelanotische Pigmentierung, die auch auf der Schnittfläche auf markig-weißem Grunde erscheint. Auch die Lymphdrüsen längs der Arteria iliaca zu nußgroßen Tumoren umgewandelt, die gegen die Serosa zu pseudomelanotisch gefärbt sind, während sie gegen den Muskel und das Zentrum intensiv graurot gefärbt erscheinen. Die inneren Inguinaldrüsen zu hühnereigroßen Paketen geschwellt, ziemlich innig mit den Gefäßen verwachsen, ganz ähnlich beschaffen, nur vielleicht stärker gerötet.



Beide Nieren platt, ziemlich derb, Kapsel zart, Oberfläche glatt, braunrot, Rindensubstanz stellenweise lichter, Zeichnung deutlich. In der Harnblase gelbbrauner Harn, die Schleimhaut blaß, granuliert.

An der kleinen Kurvatur des Magens zahlreiche kleine, an der Porta hepatis und am oberen Rande des Pankreas größere, weiße oder blaßrote Lymphdrüsen, die markig geschwellt und sehr saftreich sind. Auch um das Pankreas die Lymphdrüsen geschwellt, von markigem Aussehen.

Der Magen schlauchförmig, enthält nur wenig dickliche, rahmartige Flüssigkeit; seine Schleimhaut schiefergrau, wenig gefaltet, dünn, die des Duodenums intensiv schwärzlich pigmentiert.

Die Lymphdrüsen des hinteren Mediastinums vergrößert, schwarz pigmentiert, daneben peripher markig. Am Hilus der rechten Lunge eine kleinhühnereigroße Lymphdrüse, die durch Konfluenz mit anderen entstanden ist, am Durchschnitt teilweise grauschwärzlich, teilweise markig-weiß oder hämorrhagisch-rot erscheint. Die Schleimhaut des Rachens blaß, die Tonsillen etwas gerötet.

Die äußeren Inguinaldrüsen rechterseits etwa erbsengroß, gelblichrot, nur einzelne ekchymosiert und stärker gerötet, die linksseitigen blässer und dabei derber.

Histologischer Befund.

Lymphdrüsen: Dieselben sind durchwegs in gleicher Weise verändert. Sie sind sehr zellreich und enthalten fast ausschließlich Lymphocyten, die in solchen Mengen vorhanden sind, daß die Drüsenstruktur nur mehr undeutlich erkennbar ist. An ausgepinselten Schnitten läßt sich das zarte Retikulum, welches das Stroma bildet, erkennen. An einzelnen Drüsen finden sich auch Züge von Lymphocyten innerhalb der Kapsel.

Leber: Zwischen den Azinis liegen streifen- und knötchenförmige Herde, die ausschließlich aus Lymphocyten bestehen und oft gegen die Azini unscharf begrenzt sind.

Milz: Durch den enormen Zellreichtum ist das Stroma oft verdeckt, dabei aber die Struktur der Milz im allgemeinen gut erhalten. Follikel und Pulpa bestehen fast ausschließlich aus Lymphocyten.

(Die Granulafärbung konnte in diesem Falle nicht zur Anwendung kommen, da die Organstücke nicht entsprechend konserviert waren; auch war in diesem wie im folgenden Fall das Knochenmark leider nicht zur histologischen Untersuchung aufbewahrt worden.)

Fall IX. M. M., 45 Jahre, Wöchnerin, aufgenommen am 4. Juni 1899 auf die IV. medizinische Abteilung des Rudolfspitales; gestorben am 8. Juni 1899.

Anamnestisch war nur zu erheben, daß die Kranke sich längere Zeit bereits unwohl fühlte und über allerhand Beschwerden klagte. —



Bezüglich des Blutbefundes ist in der Krankengeschichte nur vermerkt, daß im nativen Blutpräparat keine Leukocytose zu konstatieren war.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, von grazilem Knochenbau, mäßig genährt; allgemeine Decke blaßgelb, auf der Rückfläche blaßrote, nicht konfluierende Totenflecke; Abdomen eingezogen, mit spärlichen Schwangerschaftsnarben bezeichnet; über den Malleolen leichtes Ödem. Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur dünn, rotbraun.

Die linke Lunge durch reich vaskularisierte Pseudomembramen im Oberlappen adhärent, über dem Unterlappen etwa $^3/_4$ *l* einer leicht blutig gefärbten Flüssigkeit. der Unterlappen komprimiert, luftleer, der Oberlappen lufthaltig, von der Schnittfläche fließt reichlich dünnschaumige Flüssigkeit ab. Die rechte Lunge frei, im Unterlappen lufthaltig, der Oberlappen in seinen vorderen Randpartien ebenfalls lufthaltig, in den zentralen und rückwärtigen Anteilen luftleer, derb, die Schnittfläche graurot, gekörnt.

Im Herzbeutel eine geringe Menge klarer Flüssigkeit, das Herz in beiden Ventrikeln schlaff, in beiden Herzhöhlen weißliche Fibringerinnsel; die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch gelblich, fahl, leicht zerreißlich. Die Intima der Aorta glatt.

Die Lagerung der Baucheingeweide normal.

Die Milz $22 \times 10 \times 4$, mit zwei tiefen Einkerbungen am medialen Rand, die Kapsel glatt und dünn, die Pulpa am Durchschnitt graurot, die Follikel vergrößert, grauweiß; die Trabekularsubstanz etwas verbreitert.

Die Leber, $31 \times 24 \times 8$, schlaff, mit glatter, braungelber Oberfläche, am Durchschnitt die Azini braunrot, in ihrer Umgebung allenthalben weiße Streifen und Flecke, die dem infiltrierten interazinösen Bindegewebe entsprechen. Das Gewicht der Leber 2300 *g*.

Beide Nieren schlaff, von gewöhnlicher Größe, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, die Rinde etwas schmäler, graurot, ihre Zeichnung leicht verwischt.

Harnblase stark ausgedehnt, enthält eine reichliche Menge klaren Harnes. Der Uterus etwas größer und dicker, in seinem Kavum locker geronnenes Blut; im rechten Ovar eine kleine, mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllte Zyste.

Die Magen- und Darmschleimhaut ohne Befund, blaß, namentlich die Follikel nicht geschwellt.

Die mesenterialen und namentlich die retroperitonealen Lymphdrüsen stark vergrößert, graurötlich, markig, gegeneinander gut abgrenzbar, nirgends auf der Schnittfläche Verfettungen oder Nekrosen aufweisend.

Die Lymphdrüsen am Hals, in beiden Achselhöhlen und beiden Leistenbeugen sowie namentlich im vorderen und hinteren Mediastinum beträchtlich vergrößert, markig geschwollen; die bronchialen Lymphdrüsen stark anthrakotisch pigmentiert, die übrigen größtenteils graurötlich, zum Teil aber auch blaß, grauweiß.

Das Knochenmark des rechten Femurs in seiner oberen Hälfte blaßrot, sehr weich, in seiner unteren Hälfte dunkelrot, fleckig, indem es vereinzelt fettgelbe Einschlüsse aufweist.



Histologischer Befund:

Leber: In den Kapillaren ziemlich reichlich Lymphocyten; in dem interazinösen Bindegewebe allenthalben sehr zahlreiche streifen- und knötchenförmige Herde, die fast nur aus Lymphocyten bestehen, vereinzelt auch größere, neutrophil granulierte Zellen (Myelocyten) einschließen.

Lymphdrüsen: Die Struktur ziemlich gut erhalten, Follikel und Markstränge erkennbar, dabei enorm zellreich, und zwar ganz überwiegend aus Lymphocyten zusammengesetzt, zwischen welchen sich einzelne polynukleäre Leukocyten und nicht so selten auch Myelocyten und spärliche eosinophile Zellen finden. An einzelnen Drüsen sieht man Züge von Lymphocyten auch in der Kapsel und in der nächsten Umgebung im Fettgewebe.

Niere: In der Umgebung größerer Gefäße und vereinzelt zwischen den Harnkanälchen spärliche streifenförmige Infiltrate, die nur aus Lymphocyten bestehen.

Milz: Sehr blutreich, ihre Struktur im allgemeinen erhalten. Follikel und Pulpa bestehen vornehmlich und weitaus überwiegend aus Lymphocyten, daneben in größerer Zahl Myelocyten, sehr spärlich polynukleäre Leukocyten und eosinophile, vorwiegend einkernige Zellen.

Überblicken wir diese beiden Fälle, so liegt in denselben eine beträchtliche Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates vor, die anatomisch und histologisch den gleichen Befund wie die eingangs mitgeteilten drei Fälle lymphatischer Leukämie ergibt. Im Blute bestand keine Lymphämie; ob eine relative Lymphocytose vorlag, ist aus den Krankengeschichten nicht zu entnehmen, im Falle VIII scheint sie nach der betreffenden Bemerkung über den Blutbefund nicht vorhanden gewesen zu sein.

Was die zweite Form der bisher sogenannten lymphatischen Leukämie anlangt, so sei ein Fall mitgeteilt, der seinem anatomischen und histologischen Befunde nach zweifellos derselben zuzurechnen ist, bei dem sich aber im Blute nur eine relative mononukleäre Leukocytose fand.

Fall X. F. E., 69 Jahre, Kutscher, aufgenommen am 10. August 1903 auf die II. medizinische Abteilung des Rudolfspitales; gestorben am 11. August 1903.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß Patient seit längerer Zeit hustet, aber sonst niemals ernstlich erkrankt war. Seit sechs Wochen leidet er an Atemnot, die sich in den letzten Tagen beträchtlich steigerte.





Blutbefund: Hämoglobin 70%, 4,300.000 Erythrocyten, die weißen Blutkörperchen werden nicht genau gezählt, nach einer beiläufigen Zählung waren sie bestimmt nicht vermehrt. Im gefärbten Präparat zeigten die roten Blutkörperchen keine wesentlichen Form- oder Größendifferenzen, vereinzelt fanden sich kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten), unter den Leukocyten waren 70·4% polynukleäre, 13·6% große, einkernige Leukocyten und 16% Lymphocyten, keine Myelocyten.

Obduktionsbefund: Körper mittelgroß, grazil gebaut, allgemeine Decke blaß, auf der Rückseite livide, konfluierende Totenflecke. Zu beiden Seiten des Halses, in beiden Achselhöhlen und Leistenbeugen sind vergrößerte Lymphdrüsen tastbar, die voneinander abgrenzbar sind und etwa kirschen- oder haselnußgroß zu sein scheinen. Die Haut am rechten Handrücken glatt, glänzend, entsprechend dem Köpfchen des zweiten Metakarpalknochens narbig eingezogen und fixiert; der rechte Zeigefinger anscheinend kürzer als die übrigen Finger, die scheinbare Verkürzung ergibt sich dadurch, daß der zweite Metakarpus kürzer ist und der Zeigefinger, der normal lang ist, tiefer sitzt. Die Haut des linken Fußrückens an zwei Stellen knapp unterhalb der Metatarsalknochen am Knochen fixiert, daselbst trichterförmig eingezogen und mit festhaftenden Borken bedeckt, nach deren Ablösung kleine Fistelgänge zum Vorschein kommen. Das subkutane Zellgewebe daselbst schwielig verdickt, die Ossa cuneiformia aufgetrieben; auf der Sägefläche erweist sich diese Auftreibung als neugebildeter, periostaler Knochen (Ausgang einer Verletzung).

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur abgemagert, welk.

Beide Lungen frei, nur die linke Lunge an der Spitze des Oberlappens leicht adhärent. Die Pleura beider Unterlappen an ihrer rückwärtigen Fläche mit einzelnen bis hanfkorngroßen Ekchymosen bezeichnet. Am Durchschnitt das Gewebe beider Lungen ziemlich stark rarefiziert, lufthältig, mäßig blutreich,

Der Herzbeutel mit kleiner Fläche frei vorliegend, seine Innenfläche glatt und glänzend, im Epikard des linken Ventrikels mehrere miliare bis stecknadelkopfgroße, grauweiße, derbe Knötchen. Das Herz in beiden Ventrikeln schlaff, die Klappen zart und schlußfähig, das Herzfleisch blaß braunrot, mürbe.

Die Follikel am Zungengrund und die Tonsillen nicht vergrößert, die Schleimhaut der hinteren Rachenwand gerötet, die Epiglottis verdickt, ihre Schleimhaut wulstig, desgleichen die aryepiglottischen Falten. Ösophagus ohne Veränderung.

Die bronchialen Lymphdrüsen vergrößert, durchschnittlich haselnußgroß, weich, markig, sukkulent, zum Teil stark anthrakotisch pigmentiert, zum Teil rötlich, mit vergrößerten Follikeln, durchwegs gegeneinander und die Umgebung deutlich abgegrenzt.

Lagerung der Baucheingeweide normal.

Die Milz mächtig vergrößert, $30 \times 18 \times 8$, mit einem Gewicht von 1800 *g*, glatter Oberfläche, die Kapsel stellenweise verdickt, mit festhaftenden Pseudomembranen bedeckt; auf der Schnittfläche ziemlich reichlich Pulpa abstreifbar und allenthalben durchsetzt von teils scharf begrenzten, runden, teils undeutlich begrenzten, derben, grauweißen, im



allgemeinen hanfkorn- bis erbsengroßen Knoten. Dazwischen das Gewebe graurot, stellenweise dunkelrot; gegen die Oberfläche zu finden sich zahlreiche, zum Teil ziemlich umfangreiche, anämische Infarkte.

Die Leber groß und plump, $32 \times 19 \times 9$, mit einem Gewicht von 2350 *g*, ihre Oberfläche glatt, im allgemeinen braunrot mit weißer Marmorierung, indem allenthalben grauweiße, bis 1 *mm* breite, vielfach verzweigte Streifen und Flecke durch die Kapsel durchschimmern. Am Durchschnitt zeigt die Leber allenthalben ganz gleichmäßig in beiden Lappen eine eigentümlich gesprenkelte und marmorierte Schnittfläche; die Marmorierung ist durch eben jene Streifen und Flecke bedingt, welche Einlagerungen in die interazinösen Septen entsprechen.

Beide Nieren von gewöhnlicher Größe mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, am Durchschnitt die Rinde von gewöhnlicher Breite, ihre Zeichnung deutlich; mit freiem Auge keine Einlagerung erkennbar.

Harnblase und Genitale ohne Befund.

Die Schleimhaut des Magens im Fundus schiefergrau pigmentiert; weder im Magen noch im Darm eine Follikelschwellung erkennbar.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen durchwegs beträchtlich vergrößert, so namentlich längs des Pankreas und der Bauchaorta. Erstere sind zum größten Teil ziemlich weich, einzelne etwas derber; sie sind durchschnittlich haselnuß- bis pflaumengroß und bilden kleinere Pakete, innerhalb derer die einzelnen Lymphdrüsen meist noch gut abgrenzbar sind; dieselben sind graurötlich gefärbt, zeigen eine körnige Schnittfläche und lassen eine Art lappiger Struktur erkennen, indem kleine, markige Knötchen über die Schnittfläche vortreten. Einzelne dieser Lymphdrüsen sind aber gegen die Umgebung nicht mehr deutlich abgegrenzt, indem sich ein den Lymphdrüsen gleiches Gewebe eine Strecke weit in die Umgebung fortsetzt, so namentlich am oberen Rande des Pankreas. Die Lymphdrüsen zu beiden Seiten und über der Bauchaorta sind im wesentlichen in gleicher Weise verändert wie die eben beschriebenen. Ihre Vergrößerung ist sehr beträchtlich, am Durchschnitt zeigen sie denselben eigentümlichen körnigen und lappigen Aufbau und auch hier läßt sich an mehreren Lymphdrüsen bereits mit freiem Auge erkennen, daß sich eine lymphatische Infiltration in das umgebende Zell- und Fettgewebe hinein erstreckt. In gleicher Weise veränderte Lymphdrüsen finden sich längs beider Aa. iliacae communes, namentlich rechterseits.

Die Halslymphdrüsen sind durchwegs vergrößert, bohnen- bis haselnußgroß, teils weich, teils ziemlich derb, am Durchschnitt feucht glänzend, größtenteils weißrötlich, gegeneinander gut abgegrenzt. Ganz ebenso beschaffen sind die Drüsen in beiden Achselhöhlen und die äußeren Inguinaldrüsen.

Das Knochenmark des rechten Femurs im oberen Drittel hellgraurot, in den beiden unteren Dritteln gewöhnliches Fettmark. Im oberen Drittel finden sich einzelne bis erbsengroße, grauweiße, derbe, scharf begrenzte Knoten. Im Humerus das Mark in den beiden oberen Dritteln blaßrot, im unteren Drittel Fettmark. Im Bereiche der oberen beiden Drittel finden sich mehrere unscharf begrenzte, grauweiße Herde. Das



Sternum zeigt in der blaßroten Spongiosa sehr zahlreiche, hirsekorn- bis hanfkorngroße, weiße, derbe Einlagerungen.

Histologischer Befund:

Milz: Die Follikel beträchtlich vergrößert, sehr zellreich, von der Pulpa oft nur undeutlich abgrenzbar. Follikel und Pulpa bestehen gleichmäßig aus größeren, einkernigen, runden Zellen mit großem, blaß gefärbtem, rundem oder ovalem Kern mit mehreren Kernkörperchen und relativ schmalem Protoplasma; in diesen Zellen finden sich reichlich Karyokinesen. Zwischen diesen Zellen liegen nur äußerst spärliche Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten, nicht selten auch neutrophile und eosinophile, einkernige Zellen.

Leber: In den Kapillaren eine geringe Vermehrung der Leukocyten; zwischen den Azinis allenthalben ziemlich umfangreiche Herde, die häufig in die Azini zwischen die Zellbalken derselben hineinreichen und fast ausschließlich aus den eben beschriebenen großen Zellen bestehen, die auch hier häufig Kernteilungen aufweisen. Daneben nur in geringer Zahl Lymphocyten, polynukleäre und neutrophile, einkernige Leukocyten.

Lymphdrüsen: *a)* Retroperitoneale Lymphdrüsen: Die Follikel mächtig vergrößert, ebenso die Markstränge, die Lymphsinus mit Zellen ausgefüllt; Follikel und Markstränge bestehen gleichmäßig aus denselben großen Zellen, die früher beschrieben wurden; sie enthalten sehr zahlreiche Karyokinesen; neben diesen Zellen finden sich nur äußerst spärliche Lymphocyten und poynukleäre Leukocyten, nicht so selten neutrophil oder eosinophil granulierte, einkernige Zellen. Züge, die aus denselben großen Zellen bestehen, infiltrieren die Kapsel und das umgebende Fettgewebe.

b) Halslymphdrüsen: Die Follikel zum Teil von gewöhnlicher Größe, nicht besonders zellreich und von Lymphocyten gebildet; an anderen Stellen derselben Lymphdrüse sieht man innerhalb eines solchen Follikels zwischen den Lymphocyten mehr minder reichlich große Zellen der beschriebenen Art, die an anderen Stellen die Follikel sogar fast ausschließlich zusammensetzen. Solche Follikel sind gegen die Umgebung nicht mehr deutlich abgegrenzt, sondern gehen allmählich in die Markstränge über. Auch hier finden sich in den großen Zellen reichlich Karyokinesen. Granulierte Zellen sind hier nur ganz vereinzelt und nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Knochenmark: Die weißen Knoten zeigen den gleichen Bau und die gleiche Zusammensetzung wie die Lymphdrüsen. In ein weitmaschiges, zartes Retikulum sind große Mengen derselben großen



Zellen eingelagert, die auch hier zahlreiche Kernteilungen aufweisen. Dazwischen spärliche Lymphocyten, nicht selten neutrophile, einkernige Zellen, ab und zu Riesenzellen. Gegen die Umgebung sind diese Herde nur unscharf abgegrenzt.

Im übrigen Knochenmark finden sich innerhalb des Fettmarkes Züge und Nester, die vorwiegend aus den beschriebenen großen Zellen, oft in Kernteilung, bestehen, daneben auch Lymphocyten, zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen und wenig granulierte Elemente enthalten.

In dem vorliegenden Falle konnte bereits auf Grund des Obduktionsbefundes die Diagnose Lymphosarkomatose der retroperitonealen Lymphdrüsen gestellt werden, gleichzeitig bestanden aber im gesamten lymphatischen Apparat (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark etc.) Veränderungen, die makroskopisch als eine scheinbare Kombination mit Pseudoleukämie hätten gedeutet werden können. Die histologische Untersuchung bestätigte nun einerseits die Diagnose Lymphosarkomatose und zeigte anderseits, daß auch der beträchtliche Milztumor und die übrigen Veränderungen des lymphatischen Apparates durch eine atypische Wucherung desselben bedingt waren. Dieser Fall ist also in seinem anatomischen und histologischen Befunde mit den früher besprochenen Fällen IV bis VII und der zweiten Gruppe der Literatur vollständig identisch, es ist aber auch die Veränderung des Blutes in allen diesen Fällen im wesentlichen die gleiche, indem das Charakteristische desselben in der Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten besteht; die Differenz in dem Blutbefunde zwischen diesem Falle und den früher besprochenen Fällen bezieht sich lediglich auf den Grad desselben.

Dasselbe gilt auch, wie wir früher gesehen haben, für die Fälle mit Vermehrung der echten Lymphocyten im Blut, und diese Erwägung veranlaßt auch die Mehrzahl der Autoren, sich für eine Zusammengehörigkeit der echten Pseudoleukämie und der lymphatischen Leukämie auszusprechen. Auch für *Pinkus* ist der aus diesen Verhältnissen sich »mit Klarheit ergebende Schluß die Unmöglichkeit, vom histiogenetischen Standpunkte aus die lymphatische Leukämie streng von der Pseudoleukämie zu trennen und die schon mehrmals betonte Notwendigkeit, diese beiden Affektionen als nahe Verwandte, durch die gleiche Histiogenese vereint, in einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen«.

Wir hätten hierzu nur zu bemerken, daß der Name »lymphatische Leukämie« in der hier begründeten Einschränkung zu gebrauchen ist, so daß die Fälle von Pseudoleukämie ihrem Blutbefunde und ihrem anatomischen Befunde nach mit den Fällen echter lymphatischer Leukämie



(Vermehrung der echten Lymphocyten im Blut) zusammenzufassen wären, während es ebenso auch Fälle der zweiten Gruppe, also der atypischen, den Lymphosarkomatosen nahestehenden Wucherungen, gibt, die ohne Vermehrung der absoluten Leukocytenzahl mit einer auffälligen relativen Vermehrung der großen, einkernigen Leukocyten im Blute einhergehen.

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich mithin, daß die sogenannte lymphatische Leukämie in zwei Krankheitsbilder zerfällt, die sich auch in den noch in Entwicklung begriffenen Fällen bereits deutlich voneinander unterscheiden.

Es liegt daher für uns keine Notwendigkeit vor, bestimmte Beziehungen zwischen diesen beiden Prozessen anzunehmen. Ein innerer Zusammenhang zwischen denselben wurde nur supponiert, da man den lymphämischen Blutbefund für einheitlich hielt und als das gemeinschaftliche Band von Krankheitsbildern betrachtete, deren anatomische Verschiedenheit offen zutage lag.

Insbesondere *Türk* trat für die »innige Familienzugehörigkeit von Lymphosarkomatose und lymphatischer Leukämie« ein und erblickte hierin denselben Krankheitsprozeß, »der sich nur bei verschiedener Lokalisation verschieden äußert und nur dort lokal aggressiv wird, wo vermutlich eine Ausschwemmung der durch die rasende Wucherung gebildeten Zellen nicht möglich ist, dort aber, wo Ausschwemmungsvorrichtungen normalerweise bestehen (in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen) nicht aggressiv erscheint, wohl deshalb, weil ein großer Teil der Zellen ‚ins Blut hinein' wuchert«. Nach seiner Auffassung sind »nicht nur der Grad der Wachstumssteigerung, sondern ebensosehr das Fehlen oder Vorhandensein und der Grad der Zellausschwemmung in das periphere Blut maßgebend auch für den lokalen Geschwulstcharakter der Lymphomatosen . . . Die lokale Aggressivität ist einfach das Produkt eines für die örtlichen Verhältnisse zu großen Mißverhältnisses zwischen Zellwucherung und Zellabfuhr zu Ungunsten der letzteren«.

Diese Auffassung ist aus verschiedenen Gründen unhaltbar. So sehen wir, daß trotz enormer Vermehrung der Lymphocyten beziehungsweise der großen, einkernigen Leukocyten im Blute sehr beträchtliche Lymphome bestehen, die eine ebensolche Mächtigkeit erreichen wie in Fällen ohne lymphämischen Blutbefund. Wir sehen ferner, daß sich in einer Reihe von Fällen (vgl. S. 187) trotz enormer Ausschwemmung der Zellen ins Blut echte lymphosarkomatöse Geschwulstbildungen entwickeln, die sich wohl auch durch die weitere



Hypothese *Türks* nicht erklären lassen, daß in solchen Fällen bei einem sehr hohen Grad der Wachstumssteigerung die Ausschwemmung nicht an allen Stellen des lymphatischen Apparates gleich leicht und ausgiebig stattfindet. Es wäre ferner nach der *Türk*schen Annahme nicht einzusehen, warum bei gleich starker Ausschwemmung der Zellen in einer Reihe von Fällen mächtige Lymphome entstehen, die trotz ihrer Größe noch lokal begrenzt und gutartig sind, in einer anderen Reihe von Fällen weitaus kleinere Lymphome schrankenlos auf die Umgebung übergreifen, also maligne wuchern. Nach *Türk* sollte in den Lymphdrüsen der Prozeß nicht aggressiv sein, da in denselben eine ausgiebige Ausschwemmung auf die geringsten Schwierigkeiten stoßen soll; eine Durchsicht der einschlägigen Fälle lehrt aber, daß die überwiegende Mehrzahl der malignen oder »lokal aggressiven« Wucherungen gerade von den Lymphdrüsen (und zwar verschiedener Regionen) ihren Ausgang nimmt.

Aber ganz abgesehen von allen diesen Erwägungen liegt der prinzipielle Fehler der *Türk*schen Annahme darin, daß er die histologischen Unterschiede zwischen den großzelligen und kleinzelligen Bildungen völlig übersieht. In beiden Fällen handelt es sich um Produktion verschiedener Zellen und diese Verschiedenheit kann unmöglich durch die begünstigte oder verhinderte Zellabfuhr bedingt sein. Die histologische Verschiedenheit zwischen den echten Hyperplasien und den atypischen Wucherungen des lymphatischen Apparates, die, wie wir im Laufe dieser Auseinandersetzungen gezeigt haben, von dem Blutbefunde, d. h. von dem Grade der Ausschwemmung völlig unabhängig ist, vielmehr unter Umständen in demselben ihren Ausdruck findet, kann durch die Annahme *Türks* niemals erklärt werden, und deshalb ist dieselbe hinfällig.

Türks Vorstellung von der Zusammengehörigkeit aller hier in Betracht kommenden Prozesse kann sich nur auf die großzelligen Formen beziehen, bei welchen es alle Übergänge zwischen scheinbarer Hyperplasie mit geringer Blutveränderung und deutlichen Lymphosarkomatosen mit leukämischem Blutbefund gibt.

Auch die weitere Behauptung *Türks*, daß zwischen beiden Prozessen (Hyperplasien und atypischen Wucherungen) fließende Übergänge bestehen und daß die malignen oder »lokal aggressiven« Prozesse sich aus den benignen entwickeln, ist derzeit noch unbewiesen. Wir haben früher gezeigt, daß die in den hier gemeinten Fällen von Lymphosarkomatosen gleichzeitig zu beobachtende scheinbare Hyperplasie einzelner Teile des lymphatischen Apparates sich bei histologischer Untersuchung gleichfalls als atypische



Wucherung erweist und keinesfalls mit den wahren Hyperplasien der anderen Gruppe von Fällen zu identifizieren ist. Damit verliert aber dieses Nebeneinander von atypischer Wucherung und scheinbar hyperplastischen Prozessen die Grundlage für die Vorstellung, daß der eine Prozeß sich aus dem andern entwickle.

Abgesehen davon, daß selbst ein wirkliches Nebeneinander beider Prozesse uns noch nicht berechtigen würde, auf die Entwicklung des einen Prozesses aus dem andern zu schließen, muß nachdrücklich betont werden, daß in den in Rede stehenden Fällen eine wirkliche Hyperplasie des lymphatischen Apparates bisher nicht nachgewiesen wurde. Es soll damit die Möglichkeit eines Überganges einer echten Hyperplasie des lymphatischen Apparates in atypische Wucherung natürlich keineswegs in Abrede gestellt werden. Den Übergang der Pseudoleukämie in Lymphosarkomatose hat *Kundrat* bereits beobachtet und festgestellt, und es ist gewiß vorstellbar, daß auch der eine oder andere Fall akut verlaufender Lymphosarkomatose mit starker Vermehrung der mononukleären Leukocyten im Blut aus einer Hyperplasie der lymphatischen Organe hervorgegangen ist, wenn wir auch bei dem rapiden Verlauf dieser Fälle weder aus der klinischen Beobachtung noch aus dem Sektionsbefunde dies nachweisen können. Wie immer dem auch sein mag, jedenfalls muß festgehalten werden, daß sich beide Erkrankungen auch völlig unabhängig voneinander entwickeln können und als vollkommen selbständige Krankheitsprozesse aufzufassen sind.

Wir möchten zum Schlusse noch auf einen Befund hinweisen, den wir in sämtlichen mitgeteilten Fällen unserer eigenen Beobachtung erheben konnten, nämlich den Nachweis *Ehrlich*scher Myelocyten in verschiedenen Organen, sowohl in Fällen von Hyperplasie als auch von atypischer Wucherung des lymphatischen Apparates. Dieser Befund erscheint uns deswegen von Bedeutung, als er zur Lösung der Frage nach der Entstehung der lymphatischen Herde in den verschiedenen Organen beitragen kann. Trotz zahlreicher darauf gerichteter Untersuchungen ist es ja immer noch unentschieden, ob diese Herde durch Wucherung bereits normalerweise hier vorhandenen lymphatischen Gewebes oder durch Ausschwemmung der Zellen aus dem Blute entstehen. Die Anhaltspunkte, welche für jede dieser beiden Auffassungen sprechen, hier nochmals zu wiederholen, ist wohl überflüssig, die Mehrzahl der Autoren scheint sich im Sinne *Ehrlichs* der Auffassung zuzuneigen, daß diese Herde aus Proliferation bereits



normalerweise in den Organen vorhandener Anhäufungen lymphatischen Gewebes *(Ribbert, Walz)* zu erklären sind. Der Befund von Myelocyten, also einkerniger, granulierter Leukocyten (gleichgültig ob neutrophil oder eosinophil) innerhalb dieser Herde spricht nun dafür, daß jedenfalls auch eine Ausschwemmung von Zellen aus dem Blute innerhalb dieser Herde stattgefunden haben muß. Normalerweise kommen Myelocyten weder im strömenden Blut noch innerhalb des lymphatischen Gewebes (außer im Knochenmark) vor. Als weiteres Entwicklungsstadium der dort vorhandenen Zellen, wie es einzelne Autoren anzunehmen geneigt sind, lassen sie sich nicht erklären, da sie sonst jedenfalls zahlreicher vorhanden sein müßten, und da sie vor allem nicht bloß in jenen Fällen auftreten, in welchen die Herde aus großen, einkernigen Elementen, also den unreifen, undifferenzierten Zellen im Sinne einzelner Autoren, bestehen, sondern in gleicher Weise auch in den Fällen wirklicher Hyperplasie des lymphatischen Apparates gefunden werden, in welchen die fraglichen Herde lediglich aus Lymphocyten, also aus fertigen Zellen, zusammengesetzt sind. Anderseits liegen aber, wie sich aus der angeführten Literaturübersicht ergibt, bereits zahlreiche Beobachtungen vor, in welchen bei einschlägigen Fällen (sowohl wirklicher Hyperplasie als atypischer Wucherungen des lymphatischen Apparates) Myelocyten im strömenden Blut gefunden wurden. Dieser Befund ist nach den Ergebnissen unserer histologischen Untersuchungen auch vollkommen erklärlich, da wir fast stets im Knochenmark neben einer vorwiegenden Vermehrung der Lymphocyten beziehungsweise der großen, einkernigen Leukocyten auch eine stärkere Proliferation der Myelocyten nachweisen konnten. Infolge derselben können diese Zellen jedenfalls ins Blut gelangen und in einzelne Organe ausgeschwemmt werden. Daher ist es nicht ausgeschlossen, daß auch die lymphatischen Herde in den einzelnen Organen (Leber, Niere usw.) zum Teil durch Ausschwemmung zelliger Elemente aus dem Blut hervorgegangen sind. Ob und inwieweit auch eine Wucherung normalerweise bereits vorhandenen lymphatischen Gewebes hierbei eine Rolle spielt, vermögen wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht zu entscheiden und müssen diese Frage offen lassen.

Wien, im Oktober 1903.

Literaturverzeichnis.

Arning, Ein Fall von Pseudoleukämie mit multiplen Haut-, Schleimhaut- und Muskeltumoren. Archiv für Dermatologie. 1892, S. 203 (Verhandlungen des dritten dermatologischen Kongresses. 1892).



Askanazy, Über die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers durch den Harn. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXVIII, S. 34.

Askanazy, Das Blut bei akuter Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, S. 872.

Askanazy, Über akute Leukämie und ihre Beziehungen zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virchows Archiv. Bd. CXXXVII, S. 1.

Babes, Neoplastische Leukämie. Zentralblatt für pathologische Anatomie. 1902, Bd. XIII, S. 695.

Baginsky, Fünf Fälle pseudoleukämischer Erkrankung. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XIII, S. 304.

Benda, Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1897, Bd. XV, S. 371.

Bloch und *Hirschfeld*, Zur Kenntnis der Veränderungen im Zentralnervensystem bei der Leukämie. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXIX, S. 32.

Bradford und *Shaw*, Five cases of acute Leucaemia. Med.-chirurg. Transact. 1898, Bd. LXXXI, pag. 343.

Bradley, Report of a case of acute Lymphaemia or acute lymphatic leucaemia. New York med. Journ. 23. Dezember 1899, pag. 923.

Brandenburg, Über die akute lymphatische Leukämie. Charité-Annalen. 1900, Bd. XXV, S. 85.

Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1892, S. 206.

Crae, Acute Leucaemia in Childhood with report of a case. John Hopkins Hospital Bulletin. 1900, Bd. XI, pag. 102.

Dennig, Über akute Leukämie. Münchener medizinische Wochenschrift. 1900, S. 1297.

Drozda, Ein Fall von akuter Leukämie mit eigenartigem, an Chlorom erinnernden Obduktionsbefund. Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1902, Nr. 17.

Ebstein, Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. XLIV, S. 343.

Ehrlich, Beobachtungen über einen Fall von perniziöser, progressiver Anämie mit Sarkombildung. Charité-Annalen. Bd. V, S. 198.

Ehrlich und *Lazarus*, Die Anämie. I. Abteilung. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VIII, Hölder, 1901.

Eichhorst, Über akute Leukämie. Virchows Archiv. Bd. CXXX, S. 365.

Engel, Wissenschaftliche Mitteilungen. Allgemeine medizinische Zentralzeitung. 1900, S. 875.

Felsenthal, Hämatologische Mitteilungen. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XV, S. 78.

Fischl, Über Anaemia infantum pseudoleucaemica. Prager medizinische Wochenschrift. 1894, S. 3.

Fleischer und *Pentzoldt*, Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienalen, myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. XXVI, S. 368.

Fraenkel, Über akute Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, S. 639.

Fraenkel, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. III, S. 405.



Fraenkel, Klinische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1897, S. 359.

Fröhlich, Ein seltener Fall von Pseudoleukämie. Wiener medizinische Wochenschrift. 1893, S. 285.

Fussell, Jopson und *Taylor*, Acute Leucaemia. Philad. med. Journ. 1899, Bd. III, pag. 39.

Gerhardt, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1897, S. 382.

Gilbert et *Weil*, Contribution à l'étude de la leucémie aigue. Arch. de méd. expér. 1899, Bd. XI, pag. 157.

Glinski, Zur pathologischen Anatomie der akuten Lymphämie. Virchows Archiv. Bd. CLXXI, S. 101.

Goldmann, Beitrag zur Lehre von dem malignen Lymphom. Zentralblatt für pathologische Anatomie. 1892, Bd. III, S. 665.

Goldschmidt, Münchener medizinische Wochenschrift. 1896, S. 714.

Gollasch, Archiv für Dermatologie. Bd. XXIV, S. 850.

Gottlieb, Ein Fall von echter perniziöser, progressiver Anämie mit prämortaler Leukocytose. Wiener medizinische Blätter. 1886, S. 504.

Grawitz, Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befund bei Fällen von perniziöser Anämie. Virchows Archiv. Bd. LXXVI, S. 353.

Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1902, zweite Auflage.

Greiwe, Eine nach Trauma rasch zum Tode führende Leukämie. Berliner klinische Wochenschrift. 1892, S. 825.

Gümbel, Über das Chlorom und seine Beziehungen zu der Leukämie. Virchows Archiv. Bd. CLXXI, S. 504.

Guttmann, Über einen Fall von Leucaemia acutissima. Berliner klinische Wochenschrift. 1891, S. 1109.

Hamburger, Bull. of John Hopkins Hospital. 1901, Bd. XII, pag. 38.

Haushalter et *Richon*, Leucémie aigue chez un enfant. Arch. de médecine des enfants. 1899, pag. 356.

Herrick, zitiert nach *Fussell*.

Hindenburg, Zur Kenntnis der Organveränderungen bei Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1895, Bd. LIV, S. 209.

Hinterberger, Ein Fall von akuter Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. XLVIII, S. 324.

Hintze, Ein Beitrag zu der Lehre von der akuten Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LIII, S. 377.

Hirschlaff, Deutsche medizinische Wochenschrift. Bd. XXIV, Vereinsbeilage, S. 162, und Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXII, S. 314.

Hitschmann und *Lehndorff*, Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem. Zeitschrift für Heilkunde. 1903, Bd. XXIV, Heft 5.

Jaksch, Klinische Bedeutung der Peptonurie. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. VI, S. 413.

Jaksch, Über Leukämie und Leukocytose im Kindesalter. Wiener klinische Wochenschrift. 1899, S. 435.

Januszkiewicz, Ein Fall von akuter Leukämie. Virchows Archiv. 1903, Bd. CLXXIII, S. 309.



Immermann, Über progressive perniziöse Anämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. XII, S. 209.

Joseph, Über Pseudoleucaemia cutis. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1892, S. 209. Verhandlungen des dritten dermatologischen Kongresses.

Israel, Berliner klinische Wochenschrift. 1890, S. 231.

Körmöczi, Das hämatologische Bild der Lymphämie ohne anatomischen Befund im Anschlusse an schwere Anämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899, S. 238.

Kreibich, Ein Fall von leukämischen Tumoren der Haut. Archiv für Dermatologie. Bd. XLVII, S. 185.

Kübler, Ein Fall von akuter Leukämie. Deutsche militärärztliche Zeitschrift. 1900, Bd. XXIX, S. 460.

Kühnau, Über leukämische Nierenveränderungen. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1899, S. 188.

Kühnau und *Weiß*, Weitere Mitteilungen zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Leukocytose und Hypoleukocytose sowie zur Pathologie der Leukämie. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXII, S. 482.

Kueßner, Zwei Fälle von Leukämie. Berliner klinische Wochenschrift. 1876, S. 109.

Kundrat, Über Lymphosarkomatosis. Wiener klinische Wochenschrift. 1893, Nr. 13.

Lauber, Ein Fall von akuter Lymphomatose mit einem Tumor der Orbita. Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1903, II, Nr. 11 12.

Limbeck, Grundriß der klinischen Pathologie des Blutes. Zweite Auflage. Gustav Fischer, Jena 1896.

Litten, Über einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von perniziöser Anämie nebst Bemerkungen über die letztere Krankheit. Berliner klinische Wochenschrift. 1877, S. 257.

Mannaberg, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1902, I, Nr. 6.

Marchand, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, erste Tagung 1898, und: Der Prozeß der Wundheilung etc. Deutsche Chirurgie. 16. Lieferung.

Michaelis, Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschrift für klinische Medizin. 1902, Bd. XLV, S. 87.

Michaelis und *Wolff*, Die Lymphocyten. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1901, S. 651.

Mosler, Klinische Studien über Leukämie. Berliner klinische Wochenschrift. 1864, S 14.

Mosler, Über Pseudoleukämie als Vorstadium sehr rasch verlaufender Leukämie (Leucaemia acutissima). Virchows Archiv. CXIV, S. 461.

Mosse, Zur Histogenese der lymphatischen Leukämie. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. L, S. 70.

Müller, Zur Kenntnis der akuten Leukämie im Kindesalter. Jahrbuch der Kinderheilkunde. 1896. Bd. XLIII, S. 130.

Müller, Über Lymphämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. L, S. 47.

Nékam, Ein Fall von Leucaemia cutis. Monatshefte für Dermatologie. 1897, Bd. XXV, S. 625.



Neuberger, Über einen Fall von lymphatischer Leukämie mit leukämischen Hauttumoren. Archiv für Dermatologie. 1892, S. 216. Verhandlungen des dritten dermatologischen Kongresses.

Nobl, Über Symptomatologie der akuten Leukämie. Wiener medizinische Presse. 1892, S. 2010.

Notthaft, Ein Fall von Pseudoleukämie. Zieglers Beiträge. Bd. XXV, S. 309.

Obrastzow, Zwei Fälle von akuter Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1890, S. 1150.

Palma, Ein Fall von Sarkomatosis nach primärem Thymussarkom, verlaufend unter dem Bilde einer lymphatischen Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1892, S. 784.

Paltauf, Progressive Störungen, *a)* Neubildungen. Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse etc. 1896, III. Jahrgang, S. 652.

Pappenheim, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschrift für klinische Medizin. 1900, Bd. XXXIX, S. 171.

Pfeiffer, Ein Fall von Pseudoleukämie mit spezifischer Erkrankung der Haut. Wiener klinische Wochenschrift. 1897, S. 548.

Pineles, Über akute Lymphämie. Wiener klinische Rundschau. 1899, S. 725.

Pinkus, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie und bei Pseudoleukämie. Archiv für Dermatologie. Bd. L, S. 37.

Pinkus, Die lymphatische Leukämie. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Die Anämie. Bd. VIII. Hölder 1901.

Reckzeh, Klinische und experimentelle Beiträge zur Leukämiefrage. Zeitschrift für klinische Medizin. 1903, Bd. L, S. 34.

Reimann, Ein Fall von akuter Leukämie mit Thymustumor bei einem neunjährigen Mädchen. Wiener klinische Wochenschrift. 1899, S. 967.

Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Deutsches Archiv für Chirurgie. Bd. XLVI, S. 486.

Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. F. C. W. Vogel, Leipzig 1892.

Risel, Zur Kenntnis des Chloroms. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXXII, S. 31.

Rocaz, Lymphocythémie aigue avec hypertrophie du thymus chez un enfant de quatre ans. Revue mensuelle de maladies de l'enfance. 1902, Bd. XX, pag. 120.

Rosenblath, Über Chlorom und Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXXII, S. 1.

Sadler, Klinische Untersuchungen über die Zahl der korpuskulären Elemente und den Hämoglobingehalt des Blutes. Fortschritte der Medizin. 1892, Supplementheft.

Schur, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1902, Nr. 9.

Seelig, Ein Fall von akuter Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1895, Bd. LIV, S. 537.

Senator, Zur Kenntnis der Leukämie und Pseudoleukämie im Kindesalter. Berliner klinische Wochenschrift. 1882, S. 533.

Senator, Ein Fall von Leucaemia acutissima und zentripetalem Venenpuls. Berliner klinische Wochenschrift. 1890, S. 69.

Spitz, Zur Kenntnis der leukämischen Erkrankung des Zentralnervensystems. Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. XIX, S. 467.

Sternberg C., Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschrift für Heilkunde. Bd. XIX, S. 21.



Sternberg C., Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie. 1899, Bd. II.

Sternberg C., Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Bd. I, S. 43.

Sternberg C., Wiener klinische Wochenschrift. 1902, S. 1201.

Strauß, Sarkomatose und lymphatische Leukämie. Charité-Annalen. Bd. XXIII, S. 343.

Strümpell, Ein Fall von Anaemia splenica. Archiv der Heilkunde. 1876, Bd. XVII, S. 547.

Theodor, Akute Leukämie im Kindesalter. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XXII, S. 47.

Türk, Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose. Wiener klinische Wochenschrift. 1899, S. 985.

Türk, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Bd. I, Nr. 9.

Türk, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Bd. II, Nr. 4.

Türk, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Bd. II, Nr. 9.

Türk, Ein System der Lymphomatosen. Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Sitzung vom 2. August 1903. Wiener klinische Wochenschrift. 1903, S. 1073.

Virchow, Berliner klinische Wochenschrift 1898, S. 603.

Waldstein, Ein Fall von progressiver Anämie und darauffolgender Leukocythämie mit Knochenmarkserkrankung und einem sogenannten Chlorom (Chlorolymphom). Virchows Archiv. Bd. XCI, S. 12.

Walz, Über die Beziehungen der lymphatischen Leukämie (Lymphocytenleukämie) zum Knochenmark und zum retikulären Gewebe. Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie aus dem pathologisch-anatomischen Institute zu Tübingen. 1899, Bd. II, S. 478.

Wassermann, Lymphämie und Hauterkrankungen. Dermatologische Zeitschrift. 1894, Bd. I, S. 489.

Weinberger, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. Bd. II, Nr. 5.

Wertheim, Zur Frage der Blutbildung bei Leukämie. Zeitschrift für Heilkunde. 1891, Bd. XII, S. 281.

v. d. Wey, Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1896, Bd. LVII, S. 287.

Zinkeisen, Zwei Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXXV, S. 505.



(Aus dem pathologisch-anatomischen Institute der Universität Innsbruck [Vorstand: Prof. G. Pommer].)

Ein Beitrag zur Kenntnis des primären Sarkoms und Karzinoms der Harnblase.

Von

Dr. Viktor Kroph,

ehemaligem zweiten Assistenten am Innsbrucker pathologisch-anatomischen Institute, derzeit Operationszögling an der I. chirurgischen Klinik des Hofrates Prof. v. Eiselsberg in Wien.

(Hierzu Tafel XII—XIV.)

Die primären Sarkome und Karzinome der Harnblase gelten als selten, und zwar erstere in noch höherem Maße als letztere. Hierin stimmen die neueren Lehrbücher der pathologischen Anatomie so ziemlich überein. Die älteren pathologisch-anatomischen Werke, die auf die histologische Unterscheidung zwischen Sarkom und Karzinom nicht eingehen, können selbstverständlich für unser Urteil in dieser Frage nur in eingeschränktem Maße von Belang sein, insofern nämlich ihre Angaben die verschiedenen Formen des Blasenkarzinoms betreffen.

Von Interesse bleibt in dieser Beziehung, daß *C. Rokitansky* [1]) durch seine ausgedehnte Erfahrung zu dem Ausspruch veranlaßt wurde: »Die Blase erkrankt eben nicht selten primitiv an Karzinom, und zwar gemeinhin an medullärem Zottenkrebs«, der in Form einer diffusen Wucherung oder gewöhnlicher in der Form einer mit einem Halse oder einem Stiele aufsitzenden, bis zu Faustgröße heranwachsenden, lockeren oder kompakten, prallen, gefäßreichen, blauroten Geschwulst erscheine.

Als »sehr selten« bezeichnet auch *Rokitansky* eine vom submukösen Bindegewebe ausgehende medullärkrebsige, als »ganz außerordentlich selten« eine faserkrebsige Degeneration der Blasenwand.

Zu einer einschneidenden Änderung dieser Lehre kam es zunächst in betreff des sogenannten Zottenkrebses, da durch die Forschungen *Virchows* [2]) die nicht infiltrierende Form der von *Rokitansky*

[1]) *C. Rokitansky*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 3. Aufl. Wien 1861 Bd. III, S. 366, 367.

[2]) *R. Virchow*, Über Kankroide und Papillargeschwülste. Verhandlungen der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg. I. Erlangen 1850, S. 111.



als »nicht selten« bezeichneten Geschwulst dem Wesen nach vom Karzinom abgetrennt wurde; sie wird seitdem im Anschluß an *Virchow* als »papilläres Fibrom«, auch als »Papillargeschwulst« und »Zottengeschwulst« *(Foerster* [1]*)*, später als »Zottenpolyp« *(Küster* [2]*)*, jetzt immer mehr — unter Betonung des Ursprunges der Geschwulstbildung von einer umschriebenen Epithelwucherung bei gleichzeitigem Hervorsprossen von Gefäßschlingen aus dem hypertrophierenden Stroma [3]) — als »Papillom« *(Birch-Hirschfeld* [4]*)* oder als »papilläres Epitheliom« *(W. Wendel* [5]*)* oder auch als »typische epitheliale Geschwulst« unter dem Zusatz: »gutartiger Polyp« *(Albarran* [6]*)* von dem Karzinom, d. i. von der »atypischen epithelialen Geschwulst«, beziehungsweise vom »Epitheliom« *(Albarran)* unterschieden.

Foerster [7]), der auf die Häufigkeit der Verwechslung des Zottenkrebses mit der einfachen Zottengeschwulst hinweist, spricht sich dahin aus, daß das Karzinom in der Harnblase »nur selten als primäre und selbständige Neubildung«, »häufiger als direkte Fortsetzung eines Uterus- oder Mastdarmkrebses oder sekundäre Bildung neben dem letzteren« vorkomme. Dabei stellt sich nach *Foerster* das primäre Karzinom »meist als Markschwamm, seltener als Skirrhus dar«; als Formen unterscheidet er: die diffuse skirrhöse Infiltration der Blase in ihrem ganzen Umfang unter Verdickung der Wand auf $^1/_4$—$^1/_2$ Zoll, ferner die zirkumskripte Knotengeschwulst mit besonderer Neigung zur Geschwürsbildung, und als häufigste: den Zottenkrebs.

Eine besondere Änderung der Lehre vom Blasenkarzinom trachtete *Klebs* einzuleiten. Nach *Klebs* [8]) »scheinen« in der Blase in die Tiefe

[1]) *A. Foerster*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 2. Aufl. Leipzig 1863, S. 737, 738.

[2]) *E. Küster*, Über Harnblasengeschwülste und deren Behandlung. R. v. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 267 und 268 (Chirurgie, Nr. 84), S. 2339—2341 (S. 5—7).

[3]) Im Einklang mit *Auspitz'* Abhandlung »Über das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut« im Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1870, S. 42, 43.

[4]) *F. V. Birch-Hirschfeld*, Papillom. Eulenburgs Real-Enzyklopädie. 3. Aufl. 1898, Bd. XVIII, S. 221. — Vgl. *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. 3. Aufl. Leipzig 1886, S. 134, bezw. 5. Aufl. 1896, S. 230 f.

[5]) *Walther Wendel*, Beiträge zur Lehre von den Blasengeschwülsten. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Jena 1900, Bd. VI, S. 65—68.

[6]) *J. Albarran*, Les tumeurs de la vessie. Paris 1892, pag. 165.

[7]) *Foerster*, a. a. O. S. 536.

[8]) *E. Klebs*, Handbuch der pathologischen Anatomie. Berlin 1876, Bd. I, Abteilung 2, S. 701.



dringende epitheliale Neubildungen karzinomatöser Natur »gar nicht vorzukommen«; die Harnblasenkrebse gehen meistens — nach *Klebs* — »von der Prostata, dem Collum uteri oder dem Mastdarm aus, oder sind auf dem Wege der Metastase entstandene sekundäre Knoten«. Auf Karzinome der Prostata bezieht *Klebs* im besonderen die krebsigen Infiltrationen der hinteren Blasenwand, indem er sich zur Unterstützung dieser Anschauung auf »den Mangel dieser Form beim Weibe« beruft.

Auch *Orth* [1]) hebt hervor, daß die sekundären Geschwülste der Harnblase häufiger sind als primäre, und zwar insbesondere bei Frauen. Er betont, daß neben den sekundären Krebsen andere sekundäre Geschwülste, z. B. Sarkome, eine untergeordnete Rolle spielen. In betreff der primären Krebse findet sich bei *Orth* wieder angegeben: »Außer dem Zottenkrebs, welcher der häufigste der primären Krebse ist, gibt es auch solide, flache, mehr oder weniger vorspringende, meist weiche, selten skirrhöse, ihrer Genese und Zusammensetzung nach den Drüsenkrebsen oder den Oberflächenkrebsen (Kankroiden) zuzurechnende Krebse, sowohl an der vorderen wie an der hinteren Wand.«

Birch-Hirschfeld [2]) sagt nach sehr kurzen Angaben über einige Sarkomfälle in betreff des primären Karzinoms der Harnblase, es werde »so selten beobachtet, daß man früher das Vorkommen einer von der Wand der Blase selbst ausgehenden wahren Karzinomentwicklung geleugnet« habe.

Hinsichtlich letzterer bemerkt dabei *Birch-Hirschfeld:* »Abgesehen von der Kombination des Papilloms mit einer vom Blasenepithel ausgehenden, in die Tiefe dringenden karzinomatösen Neubildung entwickelt sich zuweilen ein primärer epithelialer Krebs der Harnblasenschleimhaut, welcher keine zottige Wucherung an der Oberfläche trägt, sondern als eine mehr oder weniger vorragende, feste oder markige Geschwulst sich darstellt, zuweilen auch als eine flache Verdickung.« *Birch-Hirschfeld* setzt betreffs letzterer Form bei, daß die von der Mukosa her auf die anderen Häute übergreifende Krebsinfiltration einen großen Teil, ja selbst die Hälfte der Harnblase einnehmen könne, und daß es sich hier in der Regel um festere Krebsformen handle.

In *E. Zieglers* [3]) Lehrbuch findet sich, nach einer ausführlichen Erörterung des als häufigste Geschwulst bezeichneten papillären Epithelioms,

[1]) *J. Orth*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1891, Bd. II, S. 218, 219.

[2]) *F. V. Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Aufl. Leipzig 1894, Bd. II, 1. Hälfte, S. 870, 871.

[3]) *E. Ziegler*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 10. Aufl. Jena 1902, Bd. II, S. 840, 841.





in betreff des primären Karzinoms der Blase die kurze Angabe. daß es flache, infiltrierende oder knotige oder papillöse Wucherungen bildet, welche sich über einen größeren Abschnitt der Blase ausbreiten und dabei gleichzeitig auch in die Submukosa sowie in die Muskularis eindringen; von da könne die Infiltration auch auf die Nachbarorgane übergreifen.

Andersartige Geschwülste der Blase bezeichnet *Ziegler* als selten, wobei im besonderen der Sarkome als infiltrierender Wucherungen Erwähnung geschieht.

Die angeführten Darlegungen der genannten Lehrbücher bleiben in verschiedener Beziehung mehr oder minder hinter dem zurück, was in der Literatur an einschlägigen Mitteilungen verzeichnet ist.

Ich habe hierbei im besonderen die Mitteilungen im Auge, die sich auf das Sarkom der Harnblase beziehen; aber auch für die Lehre vom primären Karzinom bietet die Literatur manche nicht zu vernachlässigende Berichtigung dar.

Schon *Sperlings* [1]) Statistik. die bis zu den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, im besonderen bis zu den von *Civiale* [2]) mitgeteilten sechs Krebsfällen zurückgreift, führt unter 120 primären Harnblasengeschwülsten 49 Karzinome und nur 42 als Zottenfibrom, Fungus oder Papillom diagnostizierte Geschwülste auf [3]) und hebt hervor, daß es sich bei zehn der primären Karzinomfälle um Frauen handelte.

So wie letztere Zahl *Sperlings* widerlegt auch die 1884 veröffentlichte Zusammenstellung *Bodes* [4]), die, bis 1860 zurückreichend, über 29 Fälle von primärem Karzinom berichtet und darunter acht von Frauen anführt. die erwähnte Behauptung *Klebs* vom Mangel dieser Geschwulst beim Weibe.

Ebenso erwies sich auch die Ansicht von der relativen Häufigkeit der sekundären Harnblasengeschwülste als unrichtig, und es hält *Clado* [5]) sogar die Worte für berechtigt, daß die Harnblase verhältnismäßig selten, ja ausnahmsweise von einem aus der Nachbarschaft vordringenden Karzinom oder Sarkom ergriffen werde.

[1]) *A. Sperling*, Zur Statistik der primären Tumoren der Harnblase. Inaugural-Dissertation. Berlin 1883.

[2]) *Civiale*, Traité pratique sur les maladies des organes génito-urinaires. Paris 1842, tome III.

[3]) Außerdem noch zehn als Schleimpolypen, je sechs als Myome und Fibrosarkome und sieben als Sarkome bezeichnete Geschwülste.

[4]) *E. Bode*, Über das primäre Blasenkarzinom. Archiv für Gynäkologie. 1884, Bd. XXIV, S. 69 ff.

[5]) *Clado*, Traité des tumeurs de la vessie. Paris 1895. pag. 36, 37.



Was weiter die noch immer gelehrte relative Häufigkeit der Papillome gegenüber den Karzinomen anlangt, so sprechen gegen diese Ansicht noch mehr wie die schon angeführten Zahlen *Sperlings* die Mitteilungen *Albarrans.* [1])

Albarran fand unter 88 von ihm selbst histologisch untersuchten Fällen von Geschwulstbildungen der Harnblase 81 epitheliale Geschwülste, von denen er nur 13 als typisch gebaute, gutartige Polypen, 68 hingegen als atypische Epitheliome bezeichnet, d. i. als Karzinome.

Auch unter den *Albarran* zur Veröffentlichung überlassenen 44 Fällen aus der Praxis *Bazys, Dittels, Iversens* und *Israels* finden sich von der ersteren Form nur 9, von der letzteren 32.

Auch die Untersuchungen *W. Wendels* sind hier anzuführen; *Wendel* fand unter seinen 13 primären Harnblasengeschwülsten epithelialer Natur nur ein gutartiges papilläres Epitheliom [2]), doch waren im übrigen sieben der infiltrierenden krebsigen Tumoren *Wendels* papillär gebaut [3]), die er als infiltrierende Zottenkrebse beziehungsweise als Übergangsformen von gutartigen Zottengeschwülsten in krebsige bezeichnet.

Auch für die Lehre von der angeblichen Seltenheit der primären Blasensarkome ist aus den Veröffentlichungen der neueren Literatur Berichtigung zu gewinnen.

Es hat allerdings *Küster* [4]) — obwohl in der Statistik *Sperlings* [5]) schon eine größere Zahl primärer sarkomatöser Geschwülste der Blase verzeichnet war — in seinem rühmlich bekannten Vortrag vom Jahre 1884 nur fünf Fälle (die von *Senftleben, Marchand, Siewert, Heim-Vögtlein* und *Schegtendal*) als zweifellose primäre Harnblasensarkome angeführt, denen *H. Chiari* [6]) nebst dem von ihm selbst untersuchten Spindelzellensarkomfall eines fünf Jahre alten Knaben die von *Sonnenburg* und *Gussenbauer* veröffentlichten zwei Fälle beifügte.

Bereits 1889 wurden von *P. Dittrich* [7]) zwei neue Sarkomfälle mitgeteilt (ein Spindelzellensarkom eines $1^3/_4$ Jahre alten Knaben und ein Rundzellensarkom einer 25 Jahre alten Frau), außerdem aber noch

[1]) *J. Albarran*, Les tumeurs de la vessie. Paris 1892, pag. 165, beziehungsweise pag. 421—457.

[2]) *W. Wendel*, a. a. O. S. 65 f. (Nr. 5, S. 40).

[3]) *W. Wendel*, a. a. O. S. 62, 73 ff.

[4]) *E. Küster*, a. a. O. S. 2351 (S. 17).

[5]) *Sperling*, a. a. O. S. 47—50.

[6]) *H. Chiari*, Über die anatomischen Verhältnisse eines primären Harnblasensarkoms. Prager medizinische Wochenschrift. 1886, Nr. 50.

[7]) *P. Dittrich*, Über zwei Fälle von primärem Sarkom der Harnblase. Prager medizinische Wochenschrift. 1889, Nr. 48.

aus den Veröffentlichungen der Jahre 1885, 1887—1889 acht Fälle angeführt (die *Chaffeys*, *Eves*, *Ebenaus*, *Weichselbaums*, *Nicolichs* und *Jacksons*).

Bald darauf (1890) ergänzte *Hinterstoisser* [1]) gelegentlich der Mitteilung eines Spindelzellensarkomfalles (eines 21 Jahre alten Soldaten) obige Zusammenstellung unter besonderer Berücksichtigung der englischen Literatur auf die Zahl von 40 sicheren und genauer beschriebenen Sarkomfällen. Es dürfte sich empfehlen, einige Ergebnisse der Zusammenstellung *Hinterstoissers* hier anzuführen.

In betreff der Bauart ist zu berichten, daß *Hinterstoisser* 15 Rundzellen-, 7 Spindelzellen-, 4 Fibro-, 3 Myo-, 2 alveolare Sarkome und je ein kleinzelliges, teleangiektatisches und Chondrosarkom verzeichnet; in vier Fällen war gemischtzelliges, in drei kurzweg Sarkom diagnostiziert.

Der Form nach fand *Hinterstoisser* die Sarkome zumeist als umfängliche, breit oder gestielt aufsitzende Geschwülste beschrieben, die den Blasenraum oft völlig ausfüllen, ferner auch als diffuse Infiltrate und Verdickungen weiter Strecken der Blasenwand; nach dem Sitze unterscheidet *Hinterstoisser* elf des Fundus, sieben der vorderen, sechs der hinteren Wand, vier des Trigonum, drei der seitlichen Wand.

Als Ausgangsstelle fand *Hinterstoisser* in der Mehrzahl der Fälle die Submukosa, minder häufig die Muskularis angegeben; die Geschwulstoberfläche war häufiger als ulzeriert beschrieben wie als von normaler Schleimhaut überzogen. Selten war die Entwicklung metastatischer Geschwülste verzeichnet.

Im übrigen geht aus *Hinterstoissers* Zusammenstellung hervor, daß das Sarkóm der Blase sich verhältnismäßig häufig im kindlichen sowie im höheren Lebensalter jenseits der fünfziger Jahre, am häufigsten im sechsten Dezennium, und daß es sich keineswegs vornehmlich beim weiblichen Geschlecht findet, wie angenommen wurde, da nur 15 unter den 40 Fällen Frauen betrafen.

Hinterstoisser [2]) kommt auf Grund seiner Ermittlungen zu dem Urteil, daß »die Sarkome der Harnblase keineswegs so seltene Geschwülste zu sein scheinen, als welche sie in Lehr- und Handbüchern hingestellt werden«.

In demselben Sinne spricht sich auch *Albarran* aus [3]), obwohl er unter den 88 von ihm selbst mikroskopisch untersuchten Blasentumoren

[1]) *H. Hinterstoisser*, Über das Sarkom der Harnblase. Wiener klinische Wochenschrift. 1890, Nr. 16 und 17.

[2]) *Hinterstoisser*, a. a. O. Nr. 17, S. 329.

[3]) *Albarran*, a. a. O. pag. 157.

nur zwei Sarkome traf.[1]) Aber aus der Literatur vermochte *Albarran* schon (einschließlich des von ihm als Riesenzellensarkom angeführten Falles *Weichselbaums*[2]) 52 Fälle von Blasensarkom zusammenzustellen[3]), darunter 46 histologisch genauer beschriebene.[4])

In solcher Richtung ist auch die Zusammenstellung *Steinmetz*'[5]) zu verwerten, der unter Mitteilung eines gemischtzelligen Sarkoms (von einem 2³/₄ Jahre alten Knaben) im ganzen über 32 Fälle von Geschwulstbildungen der Harnblase im Kindesalter berichtet, worunter je 13 Sarkome und Myxome — also gleichviele Sarkome und zur Sarkomentwicklung neigende Geschwülste — anzutreffen waren.

Bei alledem läßt sich nicht verkennen, daß die deutsche Kasuistik der letzten Jahre im ganzen ziemlich arm an einschlägigen Mitteilungen ist. — Besonders bekannt wurden die zwei viel erörterten Fälle von Alveolar- beziehungsweise Riesenzellensarkom bei Anilinarbeitern, die in der sorgfältigen Arbeit *Walther Wendels* aus *Marchands* Institut beziehungsweise *Küsters* Klinik ihre Darstellung fanden[6]), ferner der ebenfalls besonders interessante Fall *R. Benekes*[7]) eines Osteoid-Chondrosarkoms. Weiters kann auch nicht unerwähnt und unbeachtet bleiben, daß *Clado*[8]), der selbst nur über eine eigene Beobachtung von Blasensarkom verfügt, aus Mißtrauen gegen die mikroskopischen Befunde der Autoren daran festhält, das Sarkom der Harnblase sei als eine sehr seltene Geschwulst zu bezeichnen und bilde kaum ein Zwanzigstel der Anzahl aller Geschwülste der Harnblase.

---

[1]) *Albarran*, a. a. O. No. 61, pag. 447, und No. 67, pag. 449.

[2]) Nach *Weichselbaums* kurzen Angaben (Bericht der k. k. Krankenanstalt Rudolf-Stiftung in Wien v. J. 1887, S. 387) handelte es sich im betreffenden Falle eines 36jährigen Weibes um ein »großzelliges Sarkom«.

[3]) *Albarran*, a. a. O. pag. 102—111.

[4]) Vgl. *Albarran*, a. a. O. pag. 99. In dieser Zusammenstellung überwiegen in ähnlicher Weise ebenso wie in der *Hinterstoissers* die Rundzellensarkome (19) über die Spindel- (7) und gemischtzelligen und Fibrosarkome (je 4) sowie über die Lympho- und Alveolarsarkome (je 3), über die Myosarkome (2) und über das Myxo-, teleangiektatische, Riesenzellen- und Chondrosarkom (je 1 Fall).

[5]) *C. Steinmetz*, Beitrag zur Kasuistik und Statistik der primären Geschwülste der Harnblase im Kindesalter. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1894, Bd. XXXIX, S. 320, 331.

[6]) *W. Wendel*, Beiträge zur Lehre von den Blasengeschwülsten. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1900, Bd. VI, S. 21—34, 59 ff., Fig. 1—7.

[7]) *R. Beneke*, Ein Fall von Osteoid-Chondrosarkom der Harnblase mit Bemerkungen über Metaplasie. Virchows Archiv. 1900, Bd. CLXI, S. 70 ff., Fig. 1—7.

[8]) *Clado*, a. a. O. pag. 174.



Angesichts des skizzierten Standes der pathologisch-anatomischen Lehre vom Sarkom beziehungsweise vom Karzinom der Harnblase dürfte es wohl nicht ganz überflüssig erscheinen, wenn ich im folgenden über eine Anzahl einschlägiger Fälle des Innsbrucker pathologisch-anatomischen Instituts Bericht erstatte, welche Fälle mir gelegentlich der Aufstellung der betreffenden Museumpräparate und behufs Einordnung derselben vom Institutsvorstande Herrn Professor *Pommer* zur Untersuchung überwiesen waren.

Die hierbei gewonnenen Befunde sind immerhin in mehrfacher Beziehung von Interesse und vermögen in gewisser Richtung die Kenntnis vom Sarkom und Karzinom der Harnblase zu erweitern.

So vor allem hinsichtlich der relativen Häufigkeit des Sarkoms der Harnblase — wenigstens in den Gebieten, aus denen das Material des Innsbrucker pathologisch-anatomischen Instituts stammt.

Es ist gewiß auffällig, daß sich drei in den Jahren 1900 und 1901 für das Institutsmuseum aufbewahrte Geschwulstfälle der Harnblase, in welchen bei der Sektion durchwegs — unter dem Einfluß der bestehenden Lehrmeinung — die makroskopische Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Karzinom gestellt worden war, bei der mikroskopischen Untersuchung als Sarkome herausstellten.

Ganz besonders bemerkenswert ist unter diesen drei Sarkomfällen der Harnblase der einer Frau (Fall I der nachstehenden Mitteilung) wegen seines zum Teil ausgesprochen alveolaren Baues und wegen der dabei eingetretenen sekundären diffus-sarkomatösen Infiltration der Vagina. Soweit ich die einschlägigen Veröffentlichungen überblicke, findet sich bisher kein derartiger Fall angeführt. *Hinterstoisser*[1]) hebt ausdrücklich hervor, daß das Sarkom in den Fällen seiner Zusammenstellung »einige Male« ex contiguitate »die Organe der unmittelbaren Nachbarschaft (Samenbläschen, Prostata)« ergriff oder sich im Beckenzellgewebe ausbreitete, aber einer diffusen Sarkomatose der Scheide geschieht dabei nicht Erwähnung.

Ein anderer Fall (der zweite der Mitteilung) ist nicht nur durch die mächtige, das Harnblasenkavum bis auf einen pflaumengroßen Spalt erfüllende Entwicklung ausgezeichnet, sondern auch durch die zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen, die nebst großen Spindelzellen an dem Aufbau dieser Sarkomgeschwulst beteiligt sind.

Der dritte der mitzuteilenden Sarkomfälle (III) ist durch den hier ganz besonders ausgeprägten endothelialen Ursprung der Sarkomzellen bemerkenswert.

[1]) *Hinterstoisser*, a. a. O. Nr. 17, S. 330.



Im Anschlusse an diese drei Sarkomfälle soll auch über drei Karzinomfälle berichtet werden, die in ziemlich weit auseinanderliegenden Jahren für das Museum des Innsbrucker pathologisch-anatomischen Instituts aufbewahrt wurden und in denen die histologische Untersuchung die Diagnose auf primäres Karzinom der Harnblase bewahrheitete.

Der eine dieser drei Fälle (der vierte dieser Mitteilung) bietet den seltenen Befund eines diffusen, teils medullären teils skirrhotischen Karzinoms der Harnblase, deren Wand hierdurch im Mittel bis auf $2^1/_2$ *cm* verdickt, deren Höhlung bis zum Hohlraum eines Taubeneies verengt ist.

In der Zusammenstellung *Sperlings*[1]) finden sich nur zwei ähnliche Skirrhusfälle aus der englischen Kasuistik angeführt: der *Ashursts* mit Infiltration der ganzen Blasenwand und der *Butlins*, in welchem Falle die ganze Wand auf Zollstärke verdickt, die Schleimhaut aber als intakt geschildert ist.[2])

Ein anderer primärer Karzinomfall (der fünfte dieser Mitteilung) verdient insoferne Beachtung, als bei ihm ein umschriebenes Karzinomgeschwür ohne jegliche papilläre Wucherung vorliegt, und als daher dieser Fall die Richtigkeit des Ausspruches *Birch-Hirschfelds*[3]) belegt, man begegne mitunter dem primären Krebs der Harnblase »im Stadium so weit vorgeschrittenen geschwürigen Zerfalles, daß man auf den ersten Blick glaubt, ein einfaches Geschwür mit etwas kallösen Rändern vor sich zu haben: erst bei näherer Untersuchung erkennt man die schmale krebsige Infiltration der Ränder«.

Endlich darf wohl auch noch ein drittes primäres Karzinom der Harnblase (unter VI) in dieser Mitteilung zur Veröffentlichung kommen, da nur in diesem und in einem zweiten ähnlichen Fall in den letzten 15 Jahren — unter den während derselben im Innsbrucker pathologisch-anatomischen Institute ausgeführten über 4000 Obduktionen — der Befund eines papillär gebauten, großzelligen Plattenepithelkarzinoms sich darbot und im Museum des Instituts zur Aufbewahrung gelangte — was ebenfalls in oben erörterter Beziehung gegenüber der bestehenden Lehrmeinung angeführt zu werden verdient.

Ehe ich mich nun im folgenden zur Mitteilung der bereits der Hauptsache nach gekennzeichneten Befunde wende, die hierbei in

---

[1]) *Sperling*, a. a. O. S. 41.

[2]) In der letzten Zeit hat auch *Clado* (a. a. O. pag. 136) auf einen Fall krebsiger Infiltration der ganzen Blase hingewiesen, deren Wand hierdurch die Konsistenz eines Uterusfibroms erlangte.

[3]) *Birch-Hirschfeld*, a. a. O. S. 871.



anatomischer und histologischer Beziehung unter Hinweis auf die beigegebenen Abbildungen 1—11 der Tafeln dargelegt werden sollen, erwähne ich noch, daß sich, abgesehen von einigen Notizen über den klinischen Verlauf der Fälle III und VI, über die Krankheitserscheinungen der veröffentlichten Fälle keine Angaben vorfanden, indem die meisten der betreffenden Kranken erst kurze Zeit vor ihrem Tode in das Krankenhaus gebracht wurden.

Hinsichtlich der für die Untersuchung dieser Fälle verwendeten Methode erwähne ich, daß alle mikroskopischen Schnitte (mittels des Tauchmikrotoms von C. Reichert hergestellt) in der gewöhnlichen Weise mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden; außerdem wurden noch von sämtlichen Fällen Schnitte nach der von *Schwarz*[1]) angegebenen Färbungsmethode untersucht, jedoch hierbei nirgends auffällige Zelleinschlüsse gefunden.

Ferner erfülle ich noch an dieser Stelle die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef und Lehrer Herrn Prof. *G. Pommer* sowohl für die Überlassung des Materiales als auch für die Anregung und aufopfernde Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Fall I. Kleinzelliges, zum Teil alveolar gebautes Rundzellensarkom des rechtsseitigen hinteren Harnblasenwandgebietes einer 62 Jahre alten Virgo mit sekundärer diffuser Sarkomatose der durch ein Hymen septus abgeschlossenen Vagina.

(Dazu gehören die Figuren 1—6 beziehungsweise das Museumpräparat U. 116.)

M. Elis. Bedienerin, 62 Jahre alt, aus Bruneck in Tirol gebürtig, wurde am 31. Dezember 1899 mit der ärztlichen Diagnose »Carcinoma vaginae« auf die medizinische Abteilung des Innsbrucker allgemeinen Krankenhauses aufgenommen und starb am nächsten Tage.

Bei der am 3. Jänner 1900 vorgenommenen Sektion (Protokoll-Nr. 5167/2) ergab sich — neben Feststellung metastatischer Geschwulstknoten von Hanfkorn- bis Haselnußgröße in den ödematösen Lungen sowie in der Leber bei zugleich vorhandener parenchymatöser und interstitieller Nephritis und Stauung in den parenchymatösen Organen der Bauchhöhle — an der Blase und am Genitale folgender Befund:

Die Harnblase zeigt bei starker Erweiterung nur geringe hypertrophische Verdickung ihrer Muskulatur und enthält eine geringe Menge trüben Harnes. Eine beiläufig fünfkronenstückgroße Stelle der

[1]) *E. Schwarz*, Über den Karzinomparasitismus. Beiträge zur klinischen Medizin und Chirurgie, herausgegeben von der Wiener klinischen Wochenschrift. 1895, Nr. 12, S. 42.



rechtsseitigen hinteren Blasenwand ist im Bereiche einer im ganzen auf $4^1/_2$ *cm* der Länge und Breite nach sich erstreckenden aftergewebigen Infiltration von einem unregelmäßig gestalteten, etwa 2 *mm* tiefen Substanzverlust eingenommen, welcher sich noch in seichterer Ausbildung als rauhe Fläche bis oberhalb des Trigonums fortsetzt. Im Bereiche der Ulzeration ist die Wand der Harnblase bis zu einer Dicke von 2 *cm* infiltriert. Abgesehen von dem besagten Substanzverluste des Infiltrationsgebietes ist die Schleimhaut durchwegs gut erhalten und so wie die der Urethra glatt und ohne Veränderung. An der Vulva außer geringer Atrophie der großen Schamlippen nichts Auffälliges.

Die Vagina ist durch eine Hymenmembran verschlossen, die in ihrem oberen Anteile etwas vorgebaucht erscheint und in ihrem unteren Gebiete zwei symmetrisch gelegene ovale Öffnungen hat. Durch die größere, rechtsseitige der beiden Hymenöffnungen wölbt sich der Buckel einer Neubildung vor.

An einem Sagittalschnitte, welcher durch Vulva, Vagina, Uterus und Blase gelegt wurde, erscheint die Wand der Vagina in ganzer Ausdehnung von einem grauweißen, von Blutanhäufungen durchsetzten Neubildungsgewebe in verschiedener Mächtigkeit eingenommen, so daß die vordere Vaginalwand und das Septum vesico-vaginale überwiegend bis auf 3 *cm*, ja die Vaginalwand samt der Harnblasenwand im Gebiete des Trigonums bis auf 5 *cm* verdickt ist, während die hintere Vaginalwand nur bis auf $^3/_4$—$1^1/_2$ *cm* verdickt erscheint. Auf das Rektum greift die Neubildung nicht über. Die Schleimhautfläche der Vagina erscheint für das freie Auge größtenteils, mit Ausnahme einiger kleiner, mit Blut bedeckter Substanzverluste, erhalten und dabei die Vagina-Innenfläche in verschiedenem Maße buckelig vorgewölbt, entsprechend der je nach dem örtlichen Entwicklungsgrade der Rugae wechselnden Dickenentwicklung der Neubildung.

An der Portio vaginalis ist für das freie Auge keine Infiltration erkennbar.

Der Uterus erscheint durch die starr infiltrierte und im ganzen bei 12 *cm* langen Vagina in die Höhe gehoben; er ist dabei retroflektiert und in allen Dimensionen klein.

Tuben und Ovarien frei, letztere ebenso wie der Uterus klein, atrophisch.

Der mikroskopischen Untersuchung wurden nebst den rechtsseitigen hinteren Partien der Harnblase beziehungsweise der Neubildung und der angrenzenden Blasenwandgebiete die vordere und



die hintere Vaginalwand, ferner Uterus samt Scheidengewölbe unterzogen.

In sämtlichen Gebieten ließ sich, entgegen der Vermutung, kein für Karzinom sprechender Befund aufnehmen.

Das in der Harnblase bis in der Nähe der zerfallenen Neubildung vorhandene, übrigens atrophisch verödete Epithel zeigt keinerlei Zusammenhang und Beziehung zum Neubildungsgewebe. Dasselbe gilt auch von dem ebenfalls in atrophischem Zustande befindlichen und nur mehr in wenigen Buchten der Mazeration entzogenen und erhalten gebliebenen Epithel der Vagina.

Auch der Umstand fiel sofort auf, daß die das Neubildungsgewebe zusammensetzenden Zellenanhäufungen, welche unscharf umgrenzt und durchzogen von Bindegewebszügen und -maschen sich erwiesen, aus überwiegend gleichmäßig runden Zellen aufgebaut sind. Die Zellen sind teils beiläufig doppelt so groß als weiße Blutkörperchen und besitzen große, bläschenförmige, mit Hämatoxylin schwächer blau gefärbte Kerne, teils haben sie geradezu die Größe und das Aussehen von Lymphocyten mit intensiv blau gefärbten Kernen. Alle Zellen sind nur mit relativ schmalen Protoplasmasäumen ausgestattet.

In sehr ausgedehnten Strecken, besonders im Gebiete der Harnblase und der Infiltration des Septum vesico-vaginale, ferner in den oberflächlichen Gebieten auch der hinteren Vaginalwand finden sich die Zellen der Neubildung ihrer Kernfärbbarkeit beraubt und zeigt sich das Geschwulstgewebe nekrotisiert.

Besonders auffällig und von Belang für die Frage der Natur und Entstehung der Geschwulst sind die eigentümlichen, an vielen Orten, ganz besonders aber in der Nähe des Ulzerationsgebietes der Harnblase anzutreffenden Stellen (siehe Fig. 4), die dadurch, daß sie teils Anhäufungen noch erhaltener roter Blutkörperchen, teils durch Eosinophilie ausgezeichnete hyaline Umwandlungsprodukte roter Blutkörperchen in sich schließen, ihre Beziehung zu Blutgefäßen beziehungsweise zu Blutgefäße umgebenden Lymphbahnen bekunden. Hie und da wird diese Beziehung auch durch das Vorhandensein eines ziemlich scharf ausgeprägten, diese Zellenanhäufungen rundherum umschließenden Gewebssaumes bekräftigt.

In der Umrahmung der schon erwähnten, in mehr oder minder großer Ausdehnung und Ausbildung nekrotisierten, der Kernfärbbarkeit beraubten Geschwulstgebiete sind die oben beschriebenen kleineren Zellen am reichlichsten vorhanden. Vielfach gehen diese kleineren so allmählich in die größeren Zellen über, daß der Unterschied zwischen



den kleineren Geschwulstzellen und den Lymphocyten sehr verwischt ist.

Anhäufungen multinukleärer und polymorphkerniger Leukocyten zeigen sich in der Umrahmung der geschilderten und in Fig. 4 dargestellten insulären Bildungen nicht, wohl aber im Bereiche des ulzerösen Substanzverlustes der Blase.

Besonders bemerkenswert ist, daß namentlich in den tieferen Partien an einigen Stellen und zwar vorzugsweise in der Umgebung von Blutanhäufungen und hyalinisierten nekrotischen Inseln, Zellgruppen sich finden, deren alveolare Anordnung ganz unverkennbar ist. Es gibt hiervon Fig. 5 eine Vorstellung, indem hier zwischen die solche hyalinisierte Blutanhäufungen umschließenden Geschwulstzellen Gewebszüge und Balkenbogen eingreifen und von letzteren Zellen besetzt sind, während in sonstigen Gebieten nur wenig geformte Interzellularsubstanz in Form eines Retikulums zwischen den Zellen vorhanden ist.

Als Bahnen des Wachstums und der Verbreitung der Neubildung in die Blasenmuskulatur und in das perivesikale Binde- und Fettgewebe hinein, sowie in der Submukosa unter der noch gut erhaltenen Blasenschleimhaut in der Peripherie der Geschwulst lassen sich die Lymphspalten und mit Endothel ausgestattete Lymphgefäße nachweisen.

Auf demselben Wege ist es augenscheinlich zur diffusen Infiltration der Vagina gekommen, wozu sich bei dem bekannten Reichtum der Vagina an Lymphbahnen[1]) besondere Gelegenheit bot.

Die in den Lymphbahnen und im Gewebe der Vagina in verschiedenem Grade zur Ausbildung gelangten Neubildungsherde sind, sowie in der Umgebung der Neubildung der Harnblase selbst, durch einen zum Teil breiten Rest des faserigen Schleimhautstromas, zum Teil aber auch nur mehr durch einen sehr schmalen Bindegewebsstreifen von der freien Innenfläche der Organe abgegrenzt.

Zu bemerken wäre noch in betreff der zum Teil schon erwähnten Veränderungen des Geschwulstgewebes, daß im besonderen Hyalinisierungen und Blutungen in dem sekundären Infiltrationsgebiete der Neubildung in reichlicherem Maße vorhanden sind wie im primären Blasentumor.

---

[1]) Vgl. *W. Nagel*, Harn- und Geschlechtsorgane, Teil 2, Abteilung 1 in v. Bardelebens Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena 1896, Bd. VII, S. 102. — *v. Ebner* in A. v. Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl. Leipzig 1902, Bd. III, S. 580.



Fall II. Groß- und riesenzelliges (überwiegend spindelzelliges) Sarkom des Fundus und Scheitels der Harnblase eines 48 Jahre alten Mannes mit hochgradigem, zu Perforationsperitonitis führendem eiterig-jauchigem Zerfall.

(Fig. 7 und 8, Museumpräparat U. 117.)

E. Josef, Taglöhner, 48 Jahre alt, gebürtig zu Rietz im Oberinntal, wurde am 26. Juni 1901 aus der chirurgischen Klinik mit der Diagnose »Tumor vesicae (Karzinom)« zur Obduktion eingeliefert, wobei sich (Prot.-Nr. 5705/152) nebst serös-fibrinös-eiteriger Peritonitis infolge Durchbruches eines eiterig erweichten Geschwulstteiles der Blase Metastasen des Tumors, hauptsächlich im rechtsseitigen Beckenzellgewebe, im rechten Ileopsoas und in den Lymphdrüsen des Beckeneinganges vorfanden, ferner verruköse Endokarditis der Bikuspidalis und der Aortenklappen, exzentrische Hypertrophie des Herzens, Ödem und beginnende hypostatische Pneumonie der Lungen, mäßiger Hydrothorax, Stauungsmilztumor und chronischer Darmkatarrh.

Was die Harnblase anbelangt, so fand sich die Blasenwand mit Ausnahme eines 4 *cm* langen und bei 3 *cm* breiten Gebietes am Boden rechts von der Mittellinie in ganzer Ausdehnung eingenommen von einer weißen, teils trockenen, festen, teils sulzig-weichen, zerfließenden Afterbildung, durch welche die Wand namentlich im Fundus auf 2—6 *cm* verdickt wird. Das Kavum ist bis auf einen spaltförmigen Raum von einem nekrotischen, apfelgroßen Afterbildungsknoten erfüllt, der vom Fundus her in die Blase hineinragt, und enthält eiterig-trüben, mit Gewebsfetzen vermengten Harn.

Die Schleimhaut der Blase findet sich nur in dem angegebenen Gebiete noch erhalten, in dem die Blasenwand nicht infiltriert ist, dabei verdickt und teilweise mit fibrinös-eiterigem Exsudat beschlagen. An den Grenzen der Afterbildung ragen vielfach gerötete, wulstig-zottige Bildungen aus ihr vor.

Das Peritoneum am Fundus der Blase ist an mehreren bis kirschgroßen Stellen bucklig vorgewölbt, graugelb fleckig verfärbt und an letzteren Stellen hämorrhagisch umsäumt. Bei Druck ergießt sich aus einzelnen Punkten dieser vorgewölbten Teile rahmig-eiterige Flüssigkeit. Das darunterliegende Gewebe ist zerfließend weich, von einem erweichenden, teilweise nekrotischen und eiterig durchsetzten Afterbildungsknoten gebildet.

Die Mündungen der Ureteren, die ebenso wie die Nierenkelche erweitert sind, lassen sich in den Tumormassen nicht sondieren. Das Rektum ist davon frei.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Stücke vom Blasenscheitel, nahe der Durchbruchsstelle, Stücke der Blasenhals-

gegend beider Seiten mit der Prostata und die Gegend beider Samenbläschen.

Bei der Untersuchung zeigte sich die Neubildung aus großen, spindeligen Zellen aufgebaut, die unter grobbündeliger Anordnung in ein gefäßreiches, überwiegend zart gebautes Bindegewebsstroma eingelagert und von ziemlich zahlreichen, großen, ein- und mehrkernigen Riesenzellen durchsetzt sind.

Die Venen, hauptsächlich in den Schnitten vom Blasenscheitel, strotzend mit Eiter gefüllt, der auch in dem Geschwulstgebiet dieser Gegend reichlich zu finden ist, so daß einzelne Teile der Geschwulst direkt eiterig eingeschmolzen sind. Die gegen das Blasenlumen zu gelegenen Schichten der Geschwulst sind überwiegend nekrotisch.

Das Organgewebe der Prostata und der Samenbläschen zeigt sich durch eine verschieden mächtige Schicht Bindegewebes beziehungsweise glatter Muskulatur von den Afterbildungsmassen getrennt.

In der Prostata ist keine auffällige Veränderung zu erkennen.

Die Samenbläschen im Zustand katarrhalischer Desquamation der Epithelien.

Fall III. Endotheliales Angiosarkom des Trigonumgebietes der Harnblase eines 64 Jahre alten Mannes.

(Fig. 9 und 10. Museumpräparat U. 118.)

C. Simon, Taglöhner, 67 Jahre alt, aus Campolongo bei Belluno (Italien), gab bei seiner Aufnahme in die medizinische Abteilung am 19. September 1901 an, bereits seit zwei Monaten an Harnverhaltung und Schmerzen bei der Harnentleerung und bei Druckeinwirkung zu leiden. Die bestehende Hämaturie wurde auf ein Papillom der Blase bezogen und der Kranke am 25. September in die chirurgische Abteilung übertragen, von wo er nach vier Tagen wieder zurückgeschickt wurde, um am 3. Oktober in der medizinischen Abteilung unter urämischen Erscheinungen zu sterben.

Die Leiche gelangte am 4. Oktober 1901 von eben dieser Abteilung mit der Diagnose »Neoplasma vesicae urin. und lobuläre Pneumonie beider Lungen« zur Sektion (Protokoll-Nr. 5890/236), wobei sich ein medulläres, zum Teil zottiges Neoplasma des Trigonum Lieutaudii vesicae fand, das unter Stenosierung der linken Uretermündung und konsekutiver Ektasie des linken Ureters bis auf den Blasenhals übergreift.

Weiters wurde nachgewiesen: Ausgebildete Hydronephrose, Pyelitis und Pyelonephritis linkerseits, beginnende rechterseits. Metastatische Neubildungsknoten in der Wand des rechten Vorhofes, oberhalb der Aurikel des rechten Herzens. Knotige Metastasen in beiden Nebennieren und ein kirschgroßer, zentral erweichter, hämorrhagisch zerstörter, metastatischer Knoten im subkutanen Zellgewebe des rechten Oberarmes. Zwei verjauchende, walnußgroße Infarkte im Unterlappen der rechten Lunge. Serös-eiterige lobuläre Pneumonie in beiden Lungen, Ödem der Lungen, Bronchitis und Bronchiektasie. Exzentrische Hypertrophie des rechten Herzens.



Als Blasenbefund sei hier aus dem Protokoll mitgeteilt: Die mäßig erweiterte Blase in ihrer Wand geringgradig hypertrophisch und gefüllt mit einer mäßigen Menge eiterig-trüben Harnes. Das Trigonumgebiet eingenommen von zwei Afterbildungsknoten, von denen der rechte, beiläufig nußgroße, gegen das Orificium urethrae internum vorwuchert und dieses verengt; der linke, kleinapfelgroße, verlegt die Mündung des linken Ureters fast vollständig.

Die Oberfläche dieser Knoten ist rauh und uneben, wie zerrissen, zum Teil wie zottig, die Schleimhaut in ihrem Gebiet vollständig zugrunde gegangen. Die übrige Blasenschleimhaut zeigt keine auffallenden Veränderungen. Die Samenbläschen grenzen sich gut und deutlich ab. Ebenso erscheint die Prostata durch die Muskelschicht der Blasenwand von der Neubildung getrennt.

Zur histologischen Untersuchung wurden Stücke vom beiderseitigen Blasenhalsgebiet (auch mit angrenzenden Teilen des rechten Samenbläschens sowie der Prostata) genommen und die metastatischen Knoten im Herzen und in den Nebennieren. Der des subkutanen Fettgewebes des Oberarmes geriet leider in Verlust.

In den durch die Blasenhalsgebiete gelegten Schnitten fällt innerhalb eines aus mittelgroßen, rundlichen Zellen aufgebauten typischen Sarkomgewebes besonders und auf den ersten Blick auf, daß zahlreiche Gefäße mit mächtigen Mantelschichten von Zellen ausgekleidet sind, die das Endothel ersetzen, beziehungsweise mit demselben in einheitlicher Schicht der Gefäßwand aufliegen, mit ihm zusammen diese darstellend. Einzelne Gefäße finden sich durch diese gewucherten Zellen vollständig ausgefüllt und zeigen zentral beginnende Nekrose. Andere zeigen noch ein Lumen von wechselndem Durchmesser, in welchem weiße und rote Blutkörperchen lagern.

Was nun die dem Aussehen und der Lage nach als gewucherte Endothelzellen anzusprechenden Geschwulstzellen betrifft, so sind dieselben drei- bis viermal so groß als weiße Blutkörperchen, haben einen bläschenförmigen Kern und breite Protoplasmasäume. Durchwegs, besonders in den die Gefäße umgebenden Geschwulstfeldern, ist zwischen den vielfach ziemlich locker gelagerten Geschwulstzellen mehr minder reichliches, feinfaseriges und netziges Stroma zu sehen.

In den metastatischen Knoten zeigen die Sarkomzellen dieselbe Beschaffenheit wie im Blasentumor, ohne daß jedoch gleichwie in diesem eine mantelförmige Anordnung im Bereich von Gefäßen hervortritt.



Fall IV. Diffuses, teils medulläres, teils skirrhotisches, oberflächlich ulzeriertes Karzinom der Harnblase eines 75 Jahre alten Mannes.

(Fig. 11, Museumpräparat U. 110.)

G. Josef, Taglöhner, 75 Jahre alt, aus Mieders im Stubaital, gelangte von der medizinischen Abteilung am 5. November 1895 zur Obduktion. Es ergab sich hierbei als pathologisch-anatomische Diagnose (Protokoll-Nr. 3832/215): Diffuses, ulzeriertes Karzinom der Blase mit eiterig-jauchiger Zystitis und hochgradiger Karzinomatose des Peritoneums und perivesikalen Zellgewebes sowie der retroperitonealen Lymphdrüsen. Rechtsseitige Hydro-, linksseitige Hämatonephrose, parenchymatöse Nephritis und fettige Degeneration der Nieren.

Aus der Beschreibung des Obduktionsbefundes sei hervorgehoben:

Die als harter, höckeriger Tumor in das kleine Becken vorspringende Blase bildet, ganz eingebacken in das karzinomatös infiltrierte Beckenzellgewebe, mit den ebenso veränderten, geschwollenen Lymphdrüsen zusammen eine feste Masse.

Die bis auf eine Höhlung von 3—4 *cm* Durchmesser verengte Harnblase enthält eine mäßige Menge (etwa 20—25 *g*) eiterig-jauchiger, mißfärbiger Flüssigkeit, in der sich kleine, rauhe Konkremente finden.

Die bis auf 2—2½ *cm* verdickte Blasenwand läßt nur in beschränkter Ausdehnung (in der Gegend der Uretermündungen, zwischen denselben und nach auf- und abwärts davon) die glatte Fläche der wulstig geschwollenen Schleimhaut erkennen und am Durchschnitt hauptsächlich nur im Scheitelgebiet die verdickten, grauen Bündel der Muskelschicht in dem markig-weißlichen Aftergewebe hervortreten, in dem die Wandtextur untergegangen ist und aus dem man bei der Obduktion reichlichen Saft ausstreifen konnte.

In ziemlich großer Ausdehnung, namentlich in den seitlichen Teilen, ist die Blasenhöhle direkt begrenzt von dem oberflächlich ulzerös freiliegenden, zum Teil in jauchigem Zerfall begriffenen und stellenweise auch inkrustierten Aftergewebe.

Die Schleimhaut der Urethra verdickt, blaß.

Die in ihrem rechten Lappen (gleichwie auch das rechte Samenbläschen) etwas vergrößerte Prostata ist in ihren Konturen leicht auszupräparieren und läßt ihr Organgewebe — bis auf die obersten Gebiete des Durchschnittes — mit freiem Auge schon gut von der angrenzenden Afterbildung unterscheiden.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke vom Blasenscheitel und vom Blasenhals sowie von der Prostata und den Samenbläschen genommen.

In den mikroskopischen Schnitten der Blasenwand bot sich das typische Bild eines Karzinoms dar mit sehr reichlichen, aus ziemlich großen, platten Zellen zwiebelschalenartig aufgebauten Einlagerungen; die außerhalb dieser Nester aneinandergedrängt lagernden Zellen sind überwiegend durch relative Kleinheit und Polymorphie ausgezeichnet. Letzteres fällt ganz besonders in den epithelialen Strängen und Netzen auf, welche die Infiltration des noch erhaltenen Blasenmuskulaturgebietes darstellen, zeigt sich aber auch in den bis zum völligen Untergang der Blasenwandtextur gediehenen Karzinomgebieten, wo in ausgedehnten Feldern von Karzinomzellen diese vielfach ödematös gelockert erscheinen.

Außerdem trifft man hier auch große Gebiete der Zellwucherungen sowie des Zwischengewebes nekrotisiert und von zerfallenden Eiterzellen durchsetzt.

An diesen Stellen, übrigens auch in manchen der gut erhaltenen Gebiete, besonders im Bereiche von Zwiebelschalennestern, findet man Kalkablagerungen.

Manche der plumpen Geschwulstwucherungen, die die Stätte der Blasenschleimhaut einnehmen, erweisen sich in großer Ausdehnung nekrotisiert, ohne daß aber ihr Gewebe den Zusammenhang verloren hat. Unter denselben finden sich auch zwischen den mächtig hypertrophischen Bündeln der Muskelschicht reichliche felderige Anhäufungen von Karzinomzellen, die nur durch verhältnismäßig spärliches Stroma voneinander getrennt sind, so daß in solchen Gebieten die Neubildung medullären Charakter zeigt.

Demgegenüber ist es um so auffälliger, daß sich auf weite Strecken hin ein davon abweichendes Bild darbietet.

Es finden sich in großer Ausdehnung zwischen den Muskelbündeln Bindegewebsentwicklungen vor, innerhalb welcher auffällig schmale Stränge und Züge von relativ kleinen und geradezu atrophisch veränderten Karzinomzellen lagern, so daß das Bild eines skirrhotischen Krebses geboten ist.

Ebensolche skirrhotische, diffuse Wucherungen nehmen auch das subseröse Bindegewebe der Blasenwand und die Fettläppchen desselben ein und lassen sich bis auf die Serosa verfolgen.

Hinsichtlich der Prostata sei erwähnt, daß sich ihre Textur nicht durch die benachbarte Neubildung beeinträchtigt fand, wohl aber ließ sich in dem vergrößerten rechtsseitigen Prostatalappen der Beginn einer Abszedierung nachweisen, indem sich die Drüsenräume mit polynukleären Leukocyten erfüllt, das umgebende Gewebe mit solchen infiltriert zeigte und das Epithel der Drüsenräume bereits im Eiter untergegangen ist.



In den Samenbläschen ist die Epithelauskleidung teils atrophisch, teils völlig geschwunden; ihr teils wässerig-heller, teils körnig-albuminöser und auch hyaliner Inhalt erwies sich frei von Spermatozoen, schließt aber kleine Epithelzellen und auch freie Kernreste nebst sehr reichlichen kugeligen und unregelmäßig plumpen Gebilden von besonderer Eosinophilie in sich, deren kleinere kernlos sind, während die größeren zumeist mehrere stark färbbare Kerne und auch Vakuolen enthalten. Manche der letztgenannten Gebilde stellen geradezu ein Maschenwerk von Vakuolen dar und enthalten auch körnige Pigmentanhäufungen.

Fall V. Auf das Trigonum beschränktes, flaches, exulzeriertes Plattenepithelkarzinom der Harnblase eines 50 Jahre alten Mannes.

(Museumpräparat U. 111.)

H. Franz, 50 Jahre alt, Waldaufseher, wurde am 30. November 1889 von der chirurgischen Klinik mit der Diagnose »Urämie« zur Obduktion gebracht.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung (Prot.-Nr. 2612/133) fand sich — nebst ausgedehnter Blutung in der linken Großhirnhemisphäre mit Zerstörung des linken Seitenventrikels und Durchbruch in den rechten Seitenventrikel, in den mittleren und vierten Ventrikel und daran sich anschließender intermeningealer Blutung an der Basis des Kleinhirnes sowie am Chiasma nerv. optic. — Ödem und Hyperämie der Lungen, Blutungen in der linken Pleura bei beiderseitiger akuter parenchymatöser Nephritis, Hypertrophie des Herzens und Endarteriitis der Aorta.

In der mäßig hypertrophischen Harnblase, welche einige Gramm einer eiterig-trüben Flüssigkeit enthält, findet sich an der hinteren Wand im oberen Trigonumgebiete ein beiläufig guldenstückgroßer, flacher Substanzverlust, dessen Basis uneben und fetzig zerfallen erscheint und in dessen Peripherie die Schleimhaut infiltriert und leicht gewulstet ist. Beide Ureter münden im unteren Gebiete des Substanzverlustes und erweisen sich sowie das Becken der Nieren hydronephrotisch erweitert.

Die Prostata und Samenbläschen etwas vergrößert.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Partien des exulzerierten Gebietes samt den angrenzenden Blasengebieten, Stücke der Prostata und beider Samenbläschen.

Es zeigten sich hierbei der Grund und die Ränder des Geschwürs von typischem Krebsgewebe eingenommen, dessen Zellen die Blasenmuskulatur in Strängen und Reihen durchwuchern. Die Zellen bieten zum Teil die Polymorphie und Größe der Harnblasenepithelien dar, zeigen aber auch vielfach in größeren Anhäufungen, entsprechend den Druckwirkungen der von ihnen durchsetzten Muskelbündel, Abflachung und Spindelform. In kleineren Gruppen finden sie sich auch in die übrigen Schichten der benachbarten Wandteile eingelagert.





Hie und da ist auch in den größeren Krebszellenanhäufungen dieses Falles eine Neigung zur Entwicklung kugelig geschichteter Zwiebelschalenbildungen erkennbar.

In den Schnitten der Prostata und der Samenbläschen läßt sich nur starke Desquamation der Epithelien, nirgends ein Zusammenhang zwischen der Neubildung und den genannten Organen nachweisen.

Fall VI. Papillär gebautes, fungös-knotiges Karzinom der Harnblase eines 53 Jahre alten Mannes.

(Museumpräparat U. 112.)

W. Rudolf, Oberkondukteur, 53 Jahre alt, aus Hall (Tirol), stand zweimal in der Behandlung der chirurgischen Abteilung des Innsbrucker Krankenhauses.

Die beim ersten Spitalaufenthalte auf Cystitis haemorrhagica bezogenen Symptome von Hämaturie etc. erfuhren durch lokale Behandlung mit Ausspülungen Besserung.

Bei der nach Monatsfrist erfolgten zweitmaligen Aufnahme waren bereits schwere Allgemeinerscheinungen geboten und der Harn jauchig.

Es kam die Leiche am 9. August 1902 mit der klinischen Diagnose »Hämaturie, Zystitis, Kachexie, Carcinoma (?) vesicae« zur Obduktion, wobei (Protokoll-Nr. 6146/190) nebst chronischer parenchymatöser Nephritis und Fettdurchwachsung der Muskulatur des rechten Herzens sowie akutem Lungenödem ein fungös-knotiges Karzinom der Harnblase mit aufsteigender linksseitiger Ureteritis, Pyelitis, Pyelonephritis und rechtsseitige Hydronephrose geringen Grades zum Nachweis gelangten.

Aus dem Protokoll sei hier besonders hervorgehoben: In der Harnblase stark eiterig-trübe, auch grauweiße Fibrinflocken und -fäden führende Flüssigkeit. Im Blasenhalse die Schleimhaut mit fibrinösen Exsudatlagen besetzt. Nach außen von der rechten Uretermündung sitzt auf breitem, kurzem Stiel eine weiche, schwammartig gestaltete, über apfelgroße Afterbildung von gewulsteter Oberfläche. Vom Stiele der Geschwulst aus läßt sich in die angrenzenden Schleimhautgebiete hinein die Afterbildung als Infiltration weiterverfolgen. Die Prostata erweist sich als nicht vergrößert, weich. An den Samenbläschen keine auffälligen Veränderungen.

Zur histologischen Untersuchung wurde, um das Präparat möglichst zu schonen, von hinten her eine Scheibe aus der Geschwulst samt der an den Geschwulststiel angrenzenden Harnblasenwand genommen.

Im mikroskopischen Bilde tritt viel deutlicher als bei der Betrachtung mit freiem Auge der papilläre Bau der Geschwulst hervor.

Die das papilläre Bindegewebsstroma in dicken Lagen einhüllenden epithelialen Zellen lassen sich bis tief in die Muskulatur der Harnblase, besonders aber in dem submukösen Gewebe des Infiltrationsgebietes des Neubildungsstieles weiterverfolgen.



Nebst den überwiegend großen Plattenepithelzellen ist (besonders an den Stellen vorgreifender Entwicklung) auch das Bild aus kleineren, polymorph gestalteten Epithelzellen aufgebauter Wucherungen nachweisbar.

An zahlreichen Stellen läßt sich eine schöne konzentrische Schichtung innerhalb der Krebszellenlager und lebhafte Eosinfärbung des Zellprotoplasmas nebst mangelhafter Kernfärbbarkeit erkennen.

Die erwähnten kleineren, sehr dicht liegenden Zellen der Krebswucherung zeigen infolge ihrer dichten Aneinanderpressung stellenweise plattspindelige Form.

Erklärung der Abbildungen.

(Zeichnungen von Herrn Hölzl; Photographien von Herrn Hesse.)

Fig. 1. Sagittalschnitt durch Harnblase, Vagina und Uterus des Falles I. Rechte Hälfte, Ansicht von der linken Seite aus. (Bleistiftzeichnung nach dem Präparate; $^2/_3$ der natürlichen Größe.) *Ha.* = Harnblase, *S* = ulzerierte Sarkomfläche, *Ur.* = Urethra, *H* = Hymenmembran mit ihrer rechtsseitigen Lücke, *S. ves. v.* = Septum vesico-vaginale, durch sarkomatöse Infiltration bis auf 3—5 *cm* verbreitert, *h. V.* = hintere Vaginalwand, *Ut.* = Uterus, *L* = Labien.

Fig. 2. Der durch ein Hymen septus verschlossene Introitus vaginae des Falles I. Ansicht von vorne links nach Spaltung des Mons veneris bei Eröffnung der Urethra. *H. L.* = Hymenlücken, durch welche (besonders durch die linke) das in die Vagina vorgewucherte Sarkomgewebe sichtbar ist. *LL.* = große Labien, *ll.* = kleine Labien.

Fig. 3. Schnitt vom Grenzgebiete des Sarkoms der Blase des Falles I. Die lichtgrau verwaschen gezeichneten Stellen: nekrotisch; die in Tusche schwarz ausgeführten: Blutanhäufungen. (Gezeichnet nach dem Projektionsbilde mit Anastigmat $F = 167$ *mm.* Vergr. 9 : 1.) *n. Sch'.* = normale Schleimhaut, *Submuc.* = Submukosa, *Musc.* = Bündeldurchschnitte der Muskularis, *P* = Peritonealüberzug und subperitoneales Fettgewebe, *S* = in den peripherischen Gebieten gut erhaltene, bei S_1 nekrotisierte Sarkomwucherung der Blasenschleimhaut, die bei *I* als Infiltration in Submukosa und Muskularis vorgreift. Unter dem zwischen die beiden Sarkomgebiete *S* und S_1 eingreifenden Spalt liegt das in Fig. 4 bei starker Vergrößerung gezeichnete sarkomatöse Mukosagebiet *G*.

Fig. 4. Die im vorigen Präparate mit *G* bezeichnete Stelle bei stärkerer Vergrößerung. (Sämtliche folgenden histologischen Bilder gezeichnet mit dem *Abbe*schen Prismaapparate in der Höhe von 23 *cm* über der Tischebene. Vergr. 50 : 1.) *S* = Sarkomwucherung der Blasenschleimhaut mit teils zerstreuten, teils in Feldern zusammengedrängten Zelleneinlagerungen, *s* = Sarkomwucherung im Gebiete der Submukosa *(Submuc.)*. *E E.* = aus Endothelwucherungen entstandenes, zum Teil alveolar gebautes Rundzellensarkomgewebe, welches hyalin verändertes rotes Blut und lymphocytenähnliche, kleine Rundzellen einschließt, *n. G.* = nekrotische Stellen, *Bl.* = Blutungen.

Fig. 5. Die in Fig. 4 mit *x* bezeichnete Stelle bei stärkerer Vergrößerung. (Vergr. 200 : 1.) *kl. R.* = Zone kleiner, lymphocytenähnlicher Zellen,



gr. R. = größere Rundzellen der Geschwulst, die zum Teil den sie durchsetzenden alveolaren Bindegewebssepten *(Bi. S.)* nach der Art von Endothelien in Reihen aufgelagert sind. *Bl. G.* = strotzend mit (in Bleistiftzeichnung angedeuteten) roten Blutkörperchen gefüllte Gefäße, *h. Bl.* = hyalinisiertes rotes Blut aus dem zentralen Gebiete des in Fig. 4 gezeichneten rechtsseitigen Herdes *E.*

Fig. 6. Eine Partie aus der Peripherie des Blasensarkoms I im Gebiete der Muskularis. (Vergr. 200 : 1.) Rundzellen *(gr. R.)* dringen zwischen den (querdurchschnittenen) Muskelzellenfeldern *(Musc.)* der Blasenmuskularis vor.

Fig. 7. Harnblase des Sarkomfalles II von vorne aufgeschnitten und in halber natürlicher Größe photographiert. Von der die Harnblase einnehmenden und erfüllenden (zum Teil, besonders obenzu, eiterig-jauchig zerfallenden und in die Peritonealhöhle durchbrechenden) Sarkomneubildung nur das mit *r. H.* bezeichnete rechtsseitige Trigonum- und Halsgebiet freigelassen. Freigelassen ist auch die Urethra, das Caput Gallinaginis und die Prostata, doch greift das Sarkom bis an den linken Prostatalappen knapp heran.

Fig. 8. Schnitt aus dem eiterig infiltrierten Blasenscheitelgebiet des großzelligen Sarkoms des Falles II. (Vergr. 200 : 1.) Die zum Teil spindelig gestalteten und einkernigen, zum Teil mehr plump-rundlichen und ovalen, auch zu mehrkernigen Riesenzellen entwickelten Sarkomzellen dringen zwischen zwei im Querschnitt getroffene Bündel der Blasenmuskularis *(Musc.)* in Form eines Streifens *(S—S)* vor. Das Sarkomgewebe sowie die Muskelbündel vielfach von polynukleären Leukocyten durchsetzt, deren stark gefärbte Kerne in der Zeichnung als kleine, dunkle Gebilde vielfach angedeutet sind.

Fig. 9. Linke Hälfte der Harnblase des Falles III in der Ansicht von rechts vorne her in halber natürlicher Größe photographisch aufgenommen. Das bei *S* ulzerierte Sarkom nimmt das Trigonum und die vordere Blasenwand ein und greift unter dem (bei *Sa.* in der Figur sichtbaren) linken Samenbläschen nach abwärts bis gegen das Orificium urethrae vor, wobei das angeschnittene hintere Prostatagebiet *(Pr.)* sich deutlich durch die Blasenmuskelschicht davon abgegrenzt erweist (was auch im Bilde durch eine graue Felderung angedeutet ist).

Fig. 10. Ein Abschnitt der sarkomatös gewucherten Wand eines großen Blutgefäßes im Sarkom des Trigonumgebietes des Falles III. (Vergr. 200 : 1.) *S* = Endotheliales Zellwucherungsgebiet, das auf die Gefäßwand *(G. W.)* übergreift; hierin zeigen sich glatte Muskelzellen *(g. M.)* noch wohl erhalten. *Bl.* = Blutinhalt des Gefäßes, der zum Teil auch zwischen den Sarkomzellen vorhanden ist. *Bi.* = perivaskuläres gefäßführendes Bindegewebe.

Fig. 11. Diffus infiltrierendes, teils medulläres, teils skirrhotisches ulzeriertes Plattenepithelkarzinom des Falles IV. (Photographie in halber natürlicher Größe.) Die Blasenhöhle, von vorne aufgeschnitten, sehr verengt durch die karzinomatöse Infiltration der Harnblasenwand, zum Teil von noch gut erhaltener, wulstiger Schleimhaut (im Trigonumgebiete) begrenzt, im übrigen von der ulzerös zerfallenen Neubildung.



(Aus Professor Chiari's pathologisch-anatomischem Institute an der deutschen Universität in Prag.)

Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankheit und ihres Überganges in Sarkom.

Von

Dr. Miki Yamasaki
aus Kanazava.

Zu jenen Krankheiten, welche gegenwärtig das Interesse der Pathologen besonders in Anspruch nehmen, gehört auch die sogenannte »*Hodgkin*sche Krankheit«, und handelt es sich dabei speziell um die Frage, ob dieselbe eine klinische und anatomische Entität darstellt und ob sie mit der Tuberkulose in einem kausalen Zusammenhange steht. Dabei verstehen die neuesten Autoren über diesen Gegenstand gemeinhin unter »*Hodgkin*scher Krankheit« eine Affektion, die klinisch mit einer sehr langsam sich entwickelnden, indolenten, derben Vergrößerung der Lymphdrüsen und der Milz einhergeht, allmählich zunehmende Anämie ohne sonstige besondere Blutveränderung erzeugt, gemeinhin mit mäßigem, irregulärem Fieber verbunden ist und, meist nach längerer Dauer, durch Marasmus zum Tode führt.

Anatomisch findet man außer derber Vergrößerung der blassen Lymphdrüsen die Bildung von zahlreichen weißlichen Knoten in der Milz, sehr häufig auch in der Leber und im Knochenmark, seltener in anderen Organen. Sowohl die Lymphdrüsentumoren, als auch die genannten Knoten zeigen zuerst starke Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, womit verbunden ist eine rege Wucherung der Endothelien, welche zur Bildung epitheloider und sehr großer mehrkerniger Zellen führt, später kommt es dann regelmäßig zur Verdickung des Retikulums sowie zur Entwicklung von Zügen faserigen narbenartigen Bindegewebes.

Bezüglich der Literatur ist zunächst zu erwähnen die Mitteilung von *Hodgkin*[1]), welcher Autor im Jahre 1832 sieben Fälle von Lymph-

[1]) On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Medico-chir. Transact. Vol. XVII, pag. 68. Zitiert bei Reed, 1902.



drüsenvergrößerung, zum Teil verbunden mit Milzschwellung, veröffentlichte. Unter seinen Fällen befanden sich auch solche von Tuberkulose, Syphilis und Leukämie und, wie *Virchow*[1]) meint, auch Karzinom. Doch dürften ein oder zwei Fälle der jetzt sogenannten »*Hodgkin*schen Krankheit« entsprochen haben. Ohne Kenntnis dieser Arbeit beschrieb im Jahre 1856 *Wilks*[2]) mehrere hierhergehörige Fälle von idiopathischer Lymphdrüsenvergrößerung mit Milzschwellung. In einer zweiten und dritten Publikation (1859[3]) und 1861[4]) veröffentlichte er eine Reihe gleicher Erkrankungsfälle als »Anaemia lymphatica«, für welche er dann (1865)[5]) den Namen »*Hodgkins* Disease« vorschlug. Er schilderte die gemeinhin am Halse beginnende, allmählich fortschreitende Vergrößerung der Lymphdrüsen, an welche sich die Bildung von Knoten in inneren Organen anschließe. Diese Erkrankung führe zu zunehmender Anämie und schließlich zum Tode infolge der Kachexie. *Wilks* bemerkte dabei schon, daß die Zahl der Leukocyten im Blute nicht besonders vermehrt sei. Erst durch diese Arbeit wurde die Aufmerksamkeit zahlreicher Forscher auf dieses Krankheitsbild gelenkt. Es wurde dasselbe mit den verschiedensten Namen belegt[6]): Cachexie sans leucémie (*Bonfils* 1856), progressive multiple Lymphdrüsenhypertrophie (*Wunderlich* 1858), Lymphosarkoma (*Virchow* 1864), Pseudoleukämie (*Cohnheim* 1865), Adénie (*Trousseau* 1866), malignes Lymphom (*Billroth* 1869), malignes Lymphosarkom (*Langhans* 1872), Desmoidkarzinom (*Schulz* 1874), multiple Lymphomatosis (*Korach* 1881), malignes aleukämisches Lymph(aden)om (*Orth* 1887), heterogene geschwulstförmige Neubildung von adenoider oder cytogener Substanz (*Wagner* 1886), Lymphome ganglionnaire anémique (*Lanceraux*).

---

[1]) Die krankhaften Geschwülste. 1864—1865, Bd. II, S. 619.

[2]) Peculiar enlargement of the lymphatic glands frequently associated with disease of the spleen. Guy's Hosp. Rep. London. Vol. II, pag. 114—132. Zitiert bei Reed, 1902.

[3]) Enlargement of the lymphatic glands with deposits in spleen and other organs. Transact. of the Path. Society. London. Vol. XI, pag. 257—259. Zit. bei Virchow, Krankhafte Geschwülste. Bd. II. S. 619.

[4]) Enlargement of lymphatic glands with deposits in the viscera; anaemia lymphatica. Transact. of the Path. Society. London. Vol. XIII, pag. 227—229. Also Lancet. 1862, Vol. I, pag. 516. Zit. bei Virchow, Krankhafte Geschwülste. Bd. II, S. 737.

[5]) Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease). Guy's Hosp. Report. London. Vol. XI, pag. 56. Zit. bei Reed, 1902.

[6]) Vide *Sternberg*, Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie. 1899.

Aus dieser großen Zahl von Namen für angeblich ein und dieselbe Krankheit erhellt wohl die Berechtigung des von *Weishaupt*[1]) im Eingange seiner Arbeit aufgestellten Satzes: »Je mehr Namen einer Krankheit gegeben sind, desto unklarer ist man sich über ihre Natur«, und in der Tat ist das Bild der in Rede stehenden Krankheit wenigstens vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus sehr kompliziert. Der neueren Forschung war es vorbehalten, Licht in viele vordem unklare Stellen zu werfen, und anatomisch nicht zusammengehörige ähnliche Erkrankungsformen von der *Hodgkin*schen Krankheit zu trennen. Es müssen nach diesen Beobachtungen außer der wahren Leukämie und der sicher tuberkulösen und sicher syphilitischen Erkrankung der lymphoiden Organe sowohl die lymphatische Pseudoleukämie, die von *Cohnheim*[2]) zuerst beschrieben wurde und eine rein lymphoide Hyperplasie der lymphatischen Organe darstellt, als die Lymphosarkomatose *(Kundrat)*[3]) und sonstige wahre Neoplasmen als wesentlich verschiedene Prozesse von der *Hodgkin*schen Krankheit abgetrennt werden.

Von den Arbeiten, welche sich in der letzten Zeit eingehender mit der feineren Anatomie der *Hodgkin*schen Krankheit befaßten, erwähne ich vor allem die *Sternbergs,*[4]) der im Jahre 1898 13 Fälle derselben beschrieb. Bei acht von diesen Fällen wurde sicher Tuberkulose nachgewiesen und war in dreien auch klinisch Tuberkulose diagnostiziert worden. In bezug auf das anatomische Verhalten zeigten alle diese Fälle beinahe völlige Übereinstimmung. Das Krankheitsbild setzte sich zusammen aus bedeutender Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz, in geringerem Grade meistens auch der Leber. Die Konsistenz der Lymphdrüsentumoren war eine mäßig derbe, ihre Farbe grauweiß bis graugelblich, das Aussehen war speckig. In den meisten Fällen fanden sich in ihnen verkäste (nekrotische) Partien. Von ganz ähnlichem Aussehen waren die Herde in der Leber und der Milz. Analoge Veränderungen waren auch meistens im Knochenmarke und in den Lungen zu finden. In allen diesen Herden fielen mikroskopisch »sehr zahlreiche, eigentümlich große ein- oder mehrkernige Zellen mit reichlichem Protoplasma und großen runden bis

[1]) Über das Verhältnis von Pseudoleukämie und Tuberkulose. Inaugural-Dissertation. Tübingen 1891.

[2]) Ein Fall von Pseudoleukämie. Virchows Archiv. 1865, Bd. XXXIII, S. 451.

[3]) Über Lymphosarkomatosis. Wiener klinische Wochenschrift. 1893, Nr. 12 bis 13, S. 211.

[4]) Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschrift für Heilkunde. 1898, Band XIX, S. 21.



ovalen oder mannigfach gestalteten, eingebuchteten oder gelappten, intensiv gefärbten Kernen, an denen oft Kernkörperchen oder wohl erhaltene Karyokinesen sichtbar waren«, auf. Durch dieselben wurde dem Gewebe ein ganz charakteristisches Aussehen gegeben. Die großen Zellen zeigten auffallende Ähnlichkeit mit Geschwulstzellen. Außer den zahlreichen, verschieden großen nekrotischen Herden, welche teils auf anämische Infarkte zu beziehen waren, teils, wie aus dem Auftreten von typischen *Langhans*schen Riesenzellen erschlossen werden konnte, durch tuberkulöse Erkrankungen bedingt waren, fand sich auch mehrfach, besonders häufig in den Lymphdrüsen, eine ziemlich weitgehende fibröse Umwandlung.

Sternberg sieht alle diese Veränderungen als die Folgen chronischer entzündlicher Vorgänge an und erblickt die Hauptstütze für diese Anschauung in den erwähnten eigenartigen, großen Zellen, welche nachweislich aus den infolge eines entzündlichen Vorganges gewucherten Endothelien von Lymph- und Blutgefäßkapillaren entstehen.

Sternberg hält den Befund bei der »kleinen Zahl« der fünf Fälle, bei welchen der Nachweis von Tuberkelbazillen nicht gelang, in anatomischer und histologischer Beziehung dem bei den übrigen acht sicher tuberkulösen Fällen gemachten für vollständig analog, trotzdem bei den ersteren im Gegensatze zu den letzteren keine Miliartuberkel gefunden wurden. Er zieht daraus den Schluß, daß es sich in allen 13 Fällen um eine tuberkulöse Erkrankung handelte, welche allerdings histologisch ein anderes Bild darbiete, als wir es sonst bei der Tuberkulose zu finden gewohnt sind. Die Frage, ob diese »eigenartige, das Bild der Pseudoleukämie vortäuschende Form der Tuberkulose«, von der bereits im Jahre 1896 *Paltauf*[1]) Erwähnung tat, die Folge einer gesteigerten Widerstandsfähigkeit oder eines Schwächezustandes des Organismus sei oder aber von der größeren oder geringeren Virulenz der Tuberkelbazillen abhänge, harrt nach der Meinung des Autors noch der Entscheidung.

Diese grundlegende Arbeit *Sternbergs*, in der sich auch die frühere Literatur referiert findet, hatte eine Reihe von Veröffentlichungen zur Folge, welche die Ansichten des genannten Autors teils bestätigten und ergänzten, teils in Widerspruch zu denselben sich stellten.

[1]) *Lubarsch-Ostertag*, Lymphosarkom. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. III. Jahrgang, S. 652.



Zunächst publizierte *Crowder* [1]) einen Fall, der klinisch vollkommen das Bild der *Hodgkin*schen Krankheit darbot. Es handelte sich um einen 34jährigen Mann mit Lymphdrüsenschwellungen auf der rechten Halsseite und in der rechten Axilla, später auch links. Im letzten Lebensmonate waren Diarrhöen aufgetreten; eine Woche vor dem Tode hatte sich schwache Leukocytose, hauptsächlich mit multinukleären neutrophilen Leukocyten, entwickelt. Bei der Sektion zeigten sich harte Hyperplasien aller Lymphdrüsen, erbsengroße »Lymphknoten« in der Leber, walnußgroße solche in der Milz und in den Lungen. Mikroskopisch war in Lymphdrüsen die normale Struktur ersetzt durch ein chronisch entzündetes Bindegewebe mit teils ein-, teils mehr-, teils vielkernigen Zellen. Typische Tuberkulose fand sich nirgends.

In den Lungenknoten zeigten sich teils kleine Zellen, teils epithelioide Zellen, teils wieder die großen, mehrkernigen Zellen, und fehlte auch hier typische Tuberkulose. In der Milz ließen sich außer derselben Struktur wie in den Lungenknoten auch einzelne typische Miliartuberkel nachweisen, ebenso in der Leber. Die Subserosa des Dünndarmes enthielt typische Miliartuberkel; Tuberkelbazillen waren überall reichlich vorhanden. Zwei Experimente mit Stücken von retroperitonealen Lymphdrüsen, die in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingebracht wurden, ergaben allerdings ein negatives Resultat, wie *Crowder* meint deswegen, weil die Stücke nicht genügend zerkleinert worden waren. Trotzdem meint *Crowder*, daß das alles Tuberkulose war. Die Tuberkulose war hier allerdings eine sehr eigentümliche. *Crowder* möchte seinen Fall tuberkulöse Pseudoleukämie nennen.

Einen weiteren, ganz ähnlichen Fall beschrieben *Ferrari* und *Cominotti*. [2]) Sie heben als charakteristisch für die von *Sternberg* beschriebene eigenartige Tuberkulose hervor den eigentümlichen Befund ein- oder mehrkerniger Zellen mit reichlichem Protoplasma und großen runden bis ovalen oder mannigfach gestalteten, eingebuchteten oder gelappten, intensiv gefärbten Kernen, an denen oft Kernkörperchen oder wohl erhaltene Karyokinesen sichtbar sind, welche Zellen sich in mehr oder weniger großer Menge in einem aus Lymphocyten oder Spindelzellen bestehendem Gewebe eingestreut finden und oft einen Zusammenhang mit dem Stroma erkennen lassen. Ihr Fall betraf

---

[1]) Generalized tuberculous lymphadenitis with the clinical and anatomical picture of Pseudoleucaemia. New York Medical Journal. September 15 and 22, 1900.

[2]) Zur Kenntnis der eigenartigen, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose (Tuberculosis pseudoleucaemica). Wiener klinische Rundschau. 1900, Nr. 52, S. 1035.



einen 26jährigen Mann, der seit etwa einem halben Jahre Schwellung von Lymphdrüsen, Milztumor, zeitweise Fieber und zum Schlusse die Erscheinungen einer universellen Miliartuberkulose gezeigt hatte. Die Obduktionsdiagnose lautete: Tuberculosis miliaris subacuta pulmonum, hepatis, lienis, renum, meningum. Tuberculosis chronica glandularum lymphaticarum peribronchialium, cerebri et cerebelli. Ulcera tuberculosa intestini. Pleuritis obsoleta dextra. Intumescentia glandularum lymphaticarum et tumor lienis. Infiltrationes nodosae (pseudoleucaemicae?) hepatis, lienis, renum, mucosae trachealis et bronchialis, musculi ileopsoas sinistri et ossis femoris dextri. — In den »pseudoleukämischen« Herden fanden sich ganz dieselben großen Zellen, wie sie *Sternberg* angab — hier waren keine Tuberkelbazillen vorhanden —, hingegen ließen sich solche in den auch histologisch nachweislichen tuberkulösen Herden in den verschiedenen Organen konstatieren. Die Autoren identifizieren ihren Fall mit der *Sternberg*schen Form von Tuberkulose.

Hierher gehört auch der Fall von *Steinhaus* [1]), bei welchem die klinische Diagnose auf Mediastinaltumor mit Lymphdrüsenmetastasen gestellt worden war. Der 14jährige Patient hatte außerdem mäßige Lymphocytose gezeigt. Bei der Sektion fand sich in der Tat ein großer, derber Mediastinaltumor, daneben mäßig harte Schwellung der Lymphdrüsen des Halses, der Axillen und des Thorax ohne Verkäsung, Bronchitis purulenta, Hydrops universalis, sechs bis apfelgroße Tumoren in der Leber und viele bis walnußgroße Knoten in der Milz. Mikroskopisch bestand der Mediastinaltumor aus reichlichem Bindegewebe mit Lymphocyten und großen, mehrkernigen Zellen mit stellenweiser Nekrose. In den Lymphdrüsen ergab sich derselbe Befund, daneben fanden sich aber auch einzelne Miliartuberkel. Das gleiche war der Fall in den Leber- und Milzknoten, nur waren hier die Miliartuberkel in den Knoten zahlreicher und fanden sich solche auch zwischen den Knoten. Tuberkelbazillen ließen sich nicht bloß in den histologisch typischen Tuberkelherden, sondern auch an einzelnen Stellen in dem Granulationsgewebe nachweisen. *Steinhaus* faßt seinen Fall auf als eigentümliche Tuberkulose im Sinne von *Sternberg*, wozu sich zum Schluß noch Miliartuberkulose gesellt hatte. Als Ursache für diese besondere Form von Tuberkulose kämen in Betracht ein besonderer Virulenzgrad der Bazillen oder veränderte Widerstandsfähigkeit des Organismus.

[1]) Über eine eigenartige Form von Tuberkulose des lymphatischen Apparates (kasuistischer Beitrag). Wiener klinische Wochenschrift. 1903, Nr. 12, S. 348.



In dem Falle von *Schur* [1]), bei welchem es sich um ein 27jähriges Weib mit seit zirka vier Jahren entwickelten Intumeszenzen der Lymphdrüsen, Vergrößerung der Leber und der Milz, Marasmus, Fieber und Leukocytose (sehr viele neutrophile mehrkernige Leukocyten) und in den letzten Wochen schleimig-blutigen Diarrhöen gehandelt hatte, ergab die anatomische Untersuchung *(Albrecht)*: »Pseudoleukämie auf Basis chronischer Tuberkulose aller peripheren Lymphdrüsen mit fibröser Induration derselben, amyloidotischen Milztumor (Sagomilz) nebst chronischer Tuberkulose derselben in Form zum Teil verkäster Knoten, Amyloidose der Leber und der Nieren, rechtsseitige Hydronephrose mit Pyelonephritis suppurativa infolge eines pseudoleukämischen Knotens des rechten Ureters und nekrotische Enteritis des unteren Ileums und des Kökums.« Mikroskopisch zeigte sich in den Lymphdrüsen Granulationsgewebe mit großen, mehrkernigen Zellen und fibröses Gewebe, daneben öfters auch typische Miliartuberkel mit Tuberkelbazillen. Die Milzknoten waren auch typische Tuberkelherde. Ebenso fanden sich auch Miliartuberkel in der Leber. Der Knoten im rechten Ureter bestand aus Granulationsgewebe und fanden sich auch in den Lungen Knötchen von Granulationsgewebe. *Schur* rechnet seinen Fall zu der eigenartigen Tuberkulose *Sternbergs*.

Auch *Türk* [2]) schließt sich in einer Publikation vom Jahre 1902 den Ansichten *Sternbergs* im wesentlichen an. Er schlägt vor, für alle Erkrankungen, bei welchen es sich um eine Hyperplasie der lymphatischen Organe handelt, den Namen Lymphomatose zu gebrauchen. Unter diesen Begriff sind also nach seiner Meinung die lymphatische Leukämie, die akute Leukämie, die Pseudoleukämie, das Lymphosarkom, die Lymphosarkomatose, das Chlorom, das maligne Lymphom sowie etwa die Anaemia splenica der Autoren zusammenzufassen, ohne daß Wesensgleichheit der zugrunde liegenden Organveränderungen bestünde. Davon ist aber abzutrennen die eigentümliche Form von Tuberkulose des lymphatischen Apparates, wie sie *Paltauf* und *Sternberg* beschrieben haben, und die oft mit kleineren Geschwulstherden in den Muskeln, der Leber, den Nieren und dem Knochenmarke verbunden ist. Sie verhält sich vielleicht zur gewöhnlichen Tuberkulose des lymphatischen Apparates so wie der Lupus zu der gewöhnlichen Tuberkulose der Haut.

[1]) Zur Symptomatologie der »unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose«. Wiener klinische Wochenschrift. 1903. Nr. 5, S. 123.

[2]) Ein System der Lymphomatosen. Wiener klinische Wochenschrift. 1903, Nr. 39, S. 1073.



Hitschman und *Stroß*[1]) beschrieben einen Fall einer $1^1/_4$jährigen Erkrankung bei einem 28jährigen Mann, welche sich klinisch als unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose darstellte und mit hektischem Fieber und Nachtschweißen verbunden war. Im Sputum waren keine Tuberkelbazillen gefunden worden. Die Zahl der Erythrocyten sank von 5,540.000 bis 4,808.000, die der weißen Blutkörperchen war von 10.200 bis 41.000 gestiegen, und zwar hatte die Zahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten im vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine auffallende Vermehrung erfahren. Die pathologisch-anatomische Untersuchung *(Störk)* ergab chronische Tuberkulose und Hyperplasie nach pseudoleukämischem Typus der gesamten Lymphdrüsen, disseminierte Tuberkulose der Lunge, tumorähnliche Knoten in der Leber, Milz und dem Knochenmarke und Amyloidose leichten Grades der Leber. Auch hier fanden sich mikroskopisch in den lymphatischen Organen Veränderungen verschiedener Art. Einerseits waren typische tuberkulose Herde zu sehen, die zum Teile in Verkäsung übergegangen waren und Tuberkelbazillen enthielten, anderseits zeigten sich Knoten aus lymphatischem Gewebe, welches neben Rundzellen und Spindelzellen in großer Menge die schon öfters erwähnten charakteristischen größeren Zellen enthielt. In diesen Knoten, welche stellenweise Neigung zur Nekrose zeigten, konnten keine Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. In den Nieren wurden nur epithelioide, von Rundzellen umgebene miliare Tuberkel mit Bazillen gefunden. Die Knoten in der Leber verhielten sich so wie die in der Milz. Da keine »Übergänge von bloß entzündlich veränderten Partien in typisch tuberkulöses Gewebe« nachgewiesen werden konnten, enthalten sich die Autoren eines Urteils über die Natur der Erkrankung in dem von ihnen untersuchten Falle und lassen die Frage offen, ob das nur Tuberkulose war.

Während die vorstehenden Veröffentlichungen, mit Ausnahme der letztgenannten, welche einen weniger bestimmten Standpunkt einnimmt, auf dem Boden der *Sternberg*schen Ansicht fußten, erwachte bald auch eine Opposition, die schwerwiegende Bedenken gegen die anfangs unumstritten geltende neue Anschauung erhob.

Zunächst führe ich die Arbeit *Clarkes*[2]) an, welcher auf Grund 43 beobachteter Fälle von Lymphadenom oder *Hodgkin*scher Krankheit von dieser als einem Krankheitsbilde spricht, als dessen wichtigste

[1]) Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1903, Nr. 21, S. 365.

[2]) Discussion on Lymphadenoma (Brit. med. Association. 30. July to 2. August 1901). Brit. med. Journ. Vol. II, pag. 701.



klinische Symptome allgemeine, meist am Halse beginnende Vergrößerung der Lymphdrüsen, mäßiger Milztumor, lymphatische Knötchen in verschiedenen Organen, besonders auch im Knochenmarke, auffallen und welches unter Anämie, die mitunter auch von Leukocytose begleitet ist, sowie zunehmendem Marasmus zum Tode führt. In bezug auf ihr Verhältnis zur Tuberkulose teilt er die hierhergehörigen Fälle in vier Gruppen ein. Während es zunächst eine Erkrankung gibt, welche als erwiesene Tuberkulose dieses klinische Bild darbietet, gibt es ebenso sicher reine, selbständige Fälle, welche nichts mit Tuberkulose zu tun haben. Anderseits kommen Mischerkrankungen vor, bei welchen entweder zu der *Hodgkin*schen Krankheit Tuberkulose hinzutritt oder umgekehrt. *Clarke* warnt vor der Bezeichnung der *Hodgkin*schen Krankheit, die er für eine eigenartige Infektionskrankheit hält, deren Erreger noch nicht bekannt ist, mit dem bisher häufig dafür gebrauchten Namen des Lymphosarkoms, welcher nur für eine vollständig andere Lymphdrüsenerkrankung, die zu den wahren Geschwülsten zu rechnen ist, eine Berechtigung hat.

Am entschiedensten bekämpfte *Reed* [1]) die Ansichten *Sternbergs* an der Hand von acht Fällen, die einer gründlichen histologischen Untersuchung unterzogen wurden. Von den Fällen kamen allerdings nur drei zur Autopsie, bei den übrigen wurden ebenso wie bei einem Teile der ersteren durch Operation entfernte Lymphdrüsentumoren untersucht. Mit Ausnahme eines einzigen Falles, welcher unter hinzugetretener Miliartuberkulose rasch letal verlief, konnten bei keinem der Fälle weder klinisch noch pathologisch-anatomisch Anhaltspunkte für Tuberkulose gefunden werden. Die Verfasserin kommt zu dem Schlusse, daß die *Hodgkin*sche Krankheit, welche als eine schmerzlos fortschreitende, gemeinhin in der Halsregion beginnende und ohne Blutveränderungen einhergehende chronische Entzündung der Lymphdrüsen, deren Erreger noch unbekannt sei, charakterisiert werden müsse, klinisch und anatomisch eine Entität darstelle. Dieselbe habe keine direkte Beziehung zu der Tuberkulose. *Reed* sieht hierfür den Beweis erbracht einerseits durch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung sowie die Tierversuche, welche in drei Fällen vorgenommen wurden und außer in dem einen sicher tuberkulösen Falle ein negatives Resultat hatten, anderseits durch die in sämtlichen fünf daraufhin untersuchten Fällen fehlende Reaktion auf Tuberkulininjektion. Besonderes Gewicht legt sie darauf, daß immer in den auffallend zellenreichen Lymphdrüsen die eosinophilen Zellen

[1]) On the pathological changes in *Hodgkins* disease, with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkin's Hospital Reports. 1902, vol. X.



bedeutend vermehrt sind, und zwar besonders im Anfangsstadium der Krankheit. Im späteren Stadium nehmen die Lymphdrüsen durch fortschreitende Bindegewebswucherung eine harte Beschaffenheit an. Durch den Befund der eosinophilen Zellen werde die Stellung der Diagnose, für welche auch nach ihrer Ansicht das reichliche Vorkommen der von sämtlichen Autoren beschriebenen eigentümlichen großen, mehrkernigen Zellen in den Lymphdrüsen und den sekundären Knoten ausschlaggebend sei, wesentlich erleichtert.

In einem Vortrage über Lymphadenom und seine Beziehung zur Tuberkulose berichtete *Butlin* [1]) über seine Erfahrungen hinsichtlich des Lymphadenoms, worunter er die *Hodgkin*sche Krankheit versteht. Mikroskopisch existierte ein charakteristisches Bild, und bemerkt *Butlin,* daß im Jahre 1896 *Kanthack* vor seinen Augen sofort aus einem vorgelegten mikroskopischen Schnitte einer Lymphdrüse die Diagnose gestellt habe. *Butlin* meint, daß es sich dabei gewiß nicht um Tuberkulose handle, wenn auch diese Erkrankung zur Tuberkulose disponiert zu machen scheine. In der Diskussion über diesen Vortrag berichtete *Andrewes* über seine histologischen Untersuchungen an den Fällen von *Butlin* und sonstigen Fällen — im ganzen über 20. Auch er hebt die charakteristische Struktur hervor. Stets findet sich eine Fibrosis mit spärlichen lymphatischen Zellen und reichlichen endothelialen Zellen, welche oft sehr groß werden und mehrere Kerne enthalten. Letztere Zellen, welche schon *Virchow* beschrieben hat, sind charakteristisch. Sie unterscheiden sich wesentlich von den Tuberkuloseriesenzellen. Oft findet sich Kombination mit Tuberkulose und kann man dann die Tuberkulose durch den Befund von Tuberkelbazillen und das positive Tierexperiment erweisen. Das reine Lymphadenom oder die reine *Hodgkin*sche Krankheit erzeugt im Experimenttier keine Tuberkulose. Zum Schlusse erwähnt noch *Andrewes,* daß man bei der anatomischen Diagnose sehr vorsichtig sein müsse, da es Fälle von Tuberkulose gäbe, die der *Hodgkin*schen Krankheit sehr ähnlich sähen.

Im Anschlusse daran berichtete *Dickinson* über zwei Fälle, in denen seiner Meinung nach zu Lymphadenom Tuberkulose hinzugetreten war, und führte *Pitt* eine Reihe von 20 hierhergehörenden Fällen an. Von denselben waren vier nach dem Resultate der Sektion als Tuberkulose aufzufassen, bei weiteren vier Erkrankungen wurde in den lymphoiden Neubildungen ein verkästes Zentrum gefunden. Bei einer der letzteren handelte es sich um Syphilis. Bei den übrigen

[1]) Discussion on lymphadenoma in its relation to tuberculosis. Path. Soc. of London. 3. Dec. 1901. Transactions of the Pathological Society of London. 1902, vol. LIII, pag. 297.



zwölf Fällen waren keine Merkmale für Tuberkulose aufzufinden; dagegen mußte *Pitt* auch bei zwei von diesen die Möglichkeit einer syphilitischen Erkrankung in Erwägung ziehen. Nach seiner Ansicht ist es fraglich, ob das Lymphadenom nicht ähnlich wie die Tabes als parasyphilitischer oder als paratuberkulöser Prozeß aufzufassen sei. Ebenso wäre es möglich, daß einige dieser Fälle einem von der *Hodgkin*schen Krankheit verschiedenen, noch nicht genau erforschten Krankheitsbilde zuzurechnen seien.

Eine weitere, sehr genaue Arbeit verdanken wir *Longcope* [1]), welcher acht Fälle von *Hodgkin*scher Krankheit veröffentlichte, von welchen vier zur Sektion kamen. Von anderen Fällen wurden exstirpierte Lymphdrüsen untersucht. In keinem dieser Fälle bot sich ein Anhaltspunkt für Tuberkulose. Bei einem, welcher nicht zur Obduktion kam, wurde ein Impfexperiment mit negativem Erfolge vorgenommen. Die von diesem Autor gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen decken sich im wesentlichen mit den von dieser Krankheit schon mehrmals beschriebenen. *Longcope* faßt die Bindegewebszunahme nicht als Heilungsprozeß auf, da sie schon im Anfangsstadium der Erkrankung bemerkbar sei. Die Neubildung von Lymphdrüsen aus kleinen Anhäufungen von Lymphzellen um die Blutgefäße ist als Regenerationsvorgang aufzufassen. Als gleiche Erscheinung sind die neugebildeten Knötchen in verschiedenen Organen zu betrachten. Alle diese zeigen schon bei ihrer Bildung den Beginn der pathologischen Veränderungen. Die Knötchen in Milz und Leber hält *Longcope* im Gegensatze zur früheren Anschauung nicht für Metastasen, sondern faßt sie mit mehreren neueren Autoren als an Ort und Stelle gebildet auf. Aus der allgemeinen Erkrankung des lymphoiden Gewebes erklärt sich das hauptsächliche Ergriffensein der Lymphdrüsen von dem Prozesse. Über die Bedeutung der anfangs vermehrten eosinophilen Zellen fällt *Longcope* kein Urteil. Er faßt die infolge der Erkrankung eintretenden Veränderungen als die Folge einer chronischen Entzündung auf; hierbei erwähnt er die Ansicht *Flexners,* nach welchem möglicherweise eine toxische bakterielle oder zelluläre Substanz als Ursache anzusehen sei. Auch *Longcope* kommt zu dem Schlusse, daß die *Hodgkin*sche Krankheit klinisch und pathologisch-anatomisch eine selbständige Erkrankung sei. Die histologischen Veränderungen an den Lymphdrüsen und den anderen Organen seien besonders charakterisiert durch Zunahme des lymphadenoiden Ge-

[1]) On the pathological Histology of *Hodgkin's* disease, with a report of a series of cases. Bulletin of the Ayer clinical laboratory of the Pennsylvania Hospital. 1903, No. 1.



webes mit Proliferation von endothelialen Zellen, Bildung von ein- oder mehrkernigen Riesenzellen, Verdickung des Retikulums mit schließlicher überreichlicher Wucherung des Bindegewebes, ferner durch die häufige Vermehrung der eosinophilen Zellen sowie Leukocyten, besonders der Myelocyten. In seltenen Fällen sind die retroperitonealen Lymphdrüsen allein affiziert. Wenn auch die Ätiologie der *Hodgkin*schen Krankheit noch unbekannt ist, so ist es doch sicher, daß der Tuberkelbazillus keinen Anteil an dem Zustandekommen derselben hat.

In der Veröffentlichung *Longcopes* wird auch die Arbeit *Simons* [1]) besprochen, welcher neun Fälle beschrieb, von denen vier letal verliefen. Von diesen wurden drei obduziert. In sechs Fällen waren hauptsächlich die cervikalen Lymphdrüsen erkrankt, in zwei die retroperitonealen und in einem die über dem Sternum gelegenen Lymphdrüsen. Bei zwei von den obduzierten Fällen bestand Komplikation mit Tuberkulose. In fünf anderen Fällen wurden Impfversuche gemacht, welche keinen Erfolg hatten. Auf Grund seiner Untersuchungen stimmt *Simons* ganz *Reed* bei und meint, daß danach die *Hodgkin*sche Krankheit eine Entität sei. Sie habe keine Beziehungen zur Leukämie oder Tuberkulose.

Schon diese reiche Zahl von Arbeiten, die in den letzten Jahren über dieses Thema veröffentlicht wurden, zeigt zur Genüge, wie rege das Interesse ist, welches der »*Hodgkin*schen Krankheit« gegenwärtig entgegengebracht wird. Wenn nun auch eine allgemein angenommene Ansicht über das Wesen der »*Hodgkin*schen Krankheit« noch nicht besteht und der Ansicht, daß es sich in allen Fällen um tuberkulöse Veränderungen handle, die ebenso entschieden verfochtene Meinung gegenübersteht, daß dieselbe eine ätiologisch andersartige Krankheit darstelle, so ist doch in der Hinsicht fast allgemein eine Einigung erzielt worden, daß man die »*Hodgkin*sche Krankheit« als eine klinische und anatomische Entität ansieht, welche von allen anderen, für den ersten Blick ähnlichen Krankheitsbildern, und namentlich von der Pseudoleukämie, welche nach *Cohnheim* als reine lymphocytische Hyperplasie des lymphatischen Gewebes anzusehen ist, abzutrennen ist durch das klinische und anatomische Verhalten und den charakteristischen histologischen Befund, der entschieden für einen chronischen entzündlichen Charakter der Erkrankung spricht. Weiter ist man jetzt auch vielfach dahin übereingekommen [2]), eben nur für dieses Krankheitsbild den Namen

[1]) On *Hodgkin's* disease: A pathological analysis of nine cases. Journal of med. Research. Vol. IX, pag. 378. Zitiert bei Longcope. 1903.

[2]) Eine Ausnahme vide z. B. bei *Martin*, der zur *Hodgkin*schen Krankheit auch die Pseudoleukämie im Sinne *Cohnheims* rechnet. On some undescribed lesions



»*Hodgkin*sche Krankheit« zu gebrauchen und möchte auch ich mich diesem Vorgehen, wodurch für eine pathologische Entität ein historisch zulässiger Terminus eingesetzt wird, anschließen. Zur vollen Klärung in der Frage der »*Hodgkin*schen Krankheit« bedarf es aber jedenfalls noch weiterer Erfahrungen auf diesem Gebiete, und dürfte es daher nicht ungerechtfertigt sein, wenn ich mir erlaube, auf Anregung des Herrn Prof. *Chiari*, aus dem reichen Materiale des Institutes eine Reihe von Fällen »*Hodgkin*scher Krankheit« zu beschreiben, welche in den letzten sieben Jahren zur Sektion gelangten. Es sind das fünf Fälle, an welche ich dann noch kurz zwei Fälle von in gewisser Beziehung nahestehenden Erkrankungen anschließen möchte.

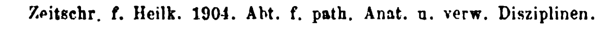
Fall I. 10jähriger Knabe, reine *Hodgkin*sche Krankheit.

Die Krankengeschichte dieses Falles verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Dr. *Ganghofner*.

Aus der Anamnese des Patienten, welcher am 23. September 1901 in das Kaiser Franz Josef-Kinderspital eintrat, entnehme ich, daß das Kind schon neun Monate vorher wegen Schwellung einer submaxillaren Lymphdrüse ambulatorisch behandelt worden war. Ein Vierteljahr vor dem Spitalseintritt begann der Unterleib anzuschwellen. Der Umfang desselben nahm immer mehr zu und in der letzten Zeit traten auch Schwellungen der unteren Extremitäten auf. Hereditär lag keine Belastung vor. Zwei Geschwister waren gesund. Rheumatismus hatte der Patient nicht durchgemacht.

Der Status praesens ergab: Der Patient entsprechend groß, bleich, von mäßig kräftigem Knochenbau, ebensolcher Muskulatur und geringem Panniculus adiposus. Die Epiphysen der Vorderarmknochen sind ein wenig aufgetrieben, die Tubera frontalia etwas prominent. Die Lippen und Ohren sind cyanotisch verfärbt. Am Halse, der Brust und dem Abdomen sind dilatierte Venen sichtbar; nirgends besteht Pulsation. An den unteren Extremitäten, dem Skrotum und dem Abdomen findet sich Ödem. Der Kopf ist von mesokephalem Typus. Die Augen sind etwas eingesunken, die Conjunctivae blaß. Die Schneidezähne zeigen leichte Riefung. Die Zunge sowie der Rachen bieten normale Verhältnisse. Der Hals ist kurz, er zeigt bei der Inspiration tiefe Einziehung, beim Exspirium sieht man besonders bei Hustenstößen eine sich tumorartig hervorwölbende Anschwellung im Jugulum, die sich nach rechts unter dem Sternokleidomastoideus dieser Seite bis gegen die seitliche Halsgegend erstreckt. In der Unterkiefergegend, den seitlichen Halspartien und namentlich in den Supra-

in lymphosarcomatosis (*Hodgkin's* disease). Journal of medical Research. 1901, vol. VI, pag. 249.





klavikulargruben sind zahlreiche harte, perlschnurartig angeordnete Lymphdrüsen nachzuweisen. Der Umfang des Thorax nimmt nach unten zu, wobei die Zwischenrippenräume größer werden. Dieselben werden bei der Inspiration stark eingezogen. Die Perkussion ergibt rechts dumpfen vollen Schall (Schachtelton) in der Sternallinie bis zum unteren Rand der fünften, das gleiche in der vorderen Axillarlinie bis zum oberen Rand der sechsten Rippe und Dämpfung in der mittleren Axillarlinie. Links besteht vorn Lungenschall bis zum oberen Rand der dritten, an der Seitenwand des Thorax bis zur fünften Rippe und von da abwärts Dämpfung mit tympanitischem Beiklang. Rückwärts besteht Lungenschall rechts bis zur zehnten, links bis zur elften Rippe. Die Auskultation ergibt links besonders über der Spitze verschärftes Athmen und Schmerzen beim Inspirium. Rechts besteht über der Spitze vesikuläres Atmen, nach abwärts bronchiales Exspirium. Die Herzdämpfung begrenzt sich nach oben zu am oberen Rand der dritten linken Rippe, sie reicht vom linken Sternalrand bis zur linken Mammillarlinie. Die Herztöne sind dumpf, es bestehen keine Geräusche. Das Abdomen ist stark geschwollen, der Nabelumfang beträgt 82 *cm*. Die Haut desselben ist glänzend, stark gespannt. Die Palpation der Organe des Unterleibes ist unmöglich. Die Perkussion ergibt in der rechten Bauchhälfte tympanitischen, links gedämpften Schall mit tympanitischem Beiklang. In den seitlichen Partien ist der Perkussionsschall gedämpft und hellt sich bei Lagewechsel deutlich auf. Der Atmungstypus ist vorwiegend abdominal, die Atmung frequent = 47. Der Radialpuls ist rhythmisch, voll = 140. Im Harn ist kein Eiweiß.

Da der Patient sehr an Atemnot zu leiden hatte, wurde am 26. September vier Querfinger unterhalb des Nabels in der Medianlinie eine Punktion vorgenommen und zirka 2 *l* milchig getrübter Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1·007 und starkem Eiweißgehalte entleert. Die Atmung war nach diesem Eingriffe viel freier, der Puls kräftiger. Da sich aber der Zustand wieder verschlechterte, wurde am 30. September wieder punktiert und über 2 *l* Flüssigkeit entfernt. Vom 15. Oktober an trat über der Spitze der rechten Lunge Dämpfung mit abgeschwächtem Atem auf. Fieber kam nicht vor. Anfangs bestanden täglich mehrere breiige Stuhlentleerungen, später wurden dieselben häufig diarrhöisch. Der Patient wurde mit Digitalis behandelt, doch verschlimmerte sich der Zustand immer mehr, bis am 24. Oktober 1901 8 Uhr post meridiem der Exitus eintrat.

Die klinische Diagnose lautete: Peritonitis chronica tuberculosa.



Die Sektion wurde 14 Stunden nach dem Tode am 25. Oktober ausgeführt und folgendes Sektionsprotokoll aufgenommen:

Der Körper 136 *cm* lang, von mittelkräftigem Knochenbau, mit sehr schwacher Muskulatur. Haar blond. Pupillen mittelweit, gleich. Hals dünn. Thorax in seiner unteren Apertur durch Ausdehnung des Unterleibes ausgeweitet. Der Unterleib stark ausgedehnt, fluktuierend, gespannt. Sein Horizontalumfang in der Nabelhöhe 82 *cm*. In der Mitte zwischen Nabel und Symphyse eine fast verheilte Punktionsöffnung. Skrotum ödematös, ebenso die unteren Extremitäten. In der Haut des Gesäßes zahlreiche, mit Eiter gefüllte Bläschen und bis $^1/_2\,cm^2$ große, scharf gerandete, oberflächliche Ulzera. An der Außenseite des linken Oberschenkels handbreit über der Mitte eine $2\,cm^2$ große, bräunlich verfärbte Stelle, aus deren Zentrum sich durch eine hanfkorngroße Lücke etwas Eiter ausdrücken läßt. Die weichen Schädeldecken blaß. Der Schädel 51 *cm* im Horizontalumfang messend. An seiner Innenfläche zarte, blutreiche, aber harte Osteophytlagen. Die harte Hirnhaut der Lamina vitrea fest adhärent. In ihren Sinus ziemlich viel flüssiges und frisch geronnenes Blut. Die inneren Meningen sehr blaß, ebenso das weiche, stark durchfeuchtete Gehirn. Die Hirnventrikel sehr stark erweitert, mit klarem Serum erfüllt. Das Zwerchfell rechts zur vierten, links zur fünften Rippe reichend. Die Schilddrüse gewöhnlich groß. In der Luftröhre sehr wenig Schleim. Die Schleimhäute der Halsorgane blaß. Die Lymphdrüsen am Halse vergrößert, bis walnußgroß, stellenweise verkäst. In der rechten Pleurahöhle etwa 3 *l* serös-eiterigen Exsudates. Auf der Pleura dextra fibrinöseiterige Lamellen. In der linken Pleurahöhle $200\,cm^3$ dergleichen Flüssigkeit. Auch auf der linken Pleura zartes, fibrinöses Exsudat; auf ihrer Pars mediastinalis flache, bis bohnengroße weißliche Knoten. Die rechte Lunge atelektatisch, sehr blaß, trocken. Die linke Lunge gebläht, von mittlerem Blutgehalte, akut ödematös; die hintere Hälfte des Unterlappens pneumonisch hepatisiert. Die bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen bis auf Walnußgröße vergrößert, stellenweise verkäst. Im Herzbeutel zwei Eßlöffel klaren Serums. Das Herz gewöhnlich groß, die Klappen zart, die großen Gefäße normal. In der Bauchhöhle etwa 6 *l* einer stark getrübten serösen Flüssigkeit, die eiterig sedimentiert. Das Peritoneum, allenthalben verdickt, stellenweise auf ihm miliare, weißliche Knötchen. In der Excavatio vesicorectalis bis erbsengroße flache Knoten. Die Leber von gewöhnlicher Größe, blaß, in ihr zerstreut etliche bis walnußgroße weißliche Knoten. In der Gallenblase sehr helle Galle. Die Milz auf das Dreifache vergrößert, von knolligem Aussehen, in ihr zahlreiche bis über walnußgroße, nur zum Teile ver-



käste Herde von kugeliger Gestalt. Die Nieren blaß, in beiden Nebennieren ebensolche Herde wie in der Milz, so daß die rechte Nebenniere walnuß-, die linke einhalbhühnereigroß ist. In der Harnblase spärlicher klarer Harn. Im Magen wässeriger Schleim. Im Dünndarm gallig gefärbte chymöse Massen, im Dickdarm dünnbreiige, blaßgelbe Fäzes. Die Schleimhaut des Magens und des Darmes blaß, ohne pathologische Veränderungen. Pankreas blaß. Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen bis auf Walnußgröße vergrößert, von ziemlich derber Konsistenz, nur hie und da etwas verkäst. Das Mark des allein durchgesägten rechten Os femoris blaßrot, ohne Herde.

Die Deckglaspräparate, welche von der Sektion weg mit dem ausgepreßten Safte von den verkästen Lymphdrüsen und den Milzknoten angefertigt worden waren, enthielten keine Tuberkelbazillen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete danach: Morbus Hodgkin (Intumescentia glandularum lymphaticarum cervicalium, mediastinalium, peribronchialium, mesenterialium et retroperitonealium. Nodi lienis, hepatis glandulae suprarenalis utriusque pleurae sinistrae et peritonei). Pleuritis bilateralis et peritonitis. Pneumonia lobi inferioris sinistri. Oedema extremitatum inferiorum et scroti. Eczema inpetiginosum ad nates. Hydrocephalus chronicus internus.

Es wurden zwei Impfexperimente an Meerschweinchen vorgenommen.

Das erste Meerschweinchen, welches bei der Impfung am 25. Oktober 1901 220 *g* schwer war, wurde mit feinst zerquetschten Partikeln aus den Milzherden in die Bauchhöhle geimpft. Es nahm beständig an Gewicht ab und wog nach dem am 26. November eingetretenen Tode 120 *g*. Die Obduktion ergab Marasmus universalis. Nirgends waren tuberkulose Herde oder Tuberkelbazillen nachzuweisen.

Das zweite Meerschweinchen, welches 290 *g* wog, wurde subkutan an der Innenseite des rechten Oberschenkels mit demselben Material geimpft. Nach zwei Tagen trat in der rechten Seite eine Lymphdrüsenanschwellung auf, welche sich aber schnell wieder verkleinerte. Die Impfwunde heilte bald. Auch dieses Tier magerte ab und starb am 27. November mit dem Gewichte von 150 *g*. In der rechten Inguinalgegend wurde ein erbsengroßer, abgekapselten käsigen Eiter enthaltender Herd gefunden. Auch hier waren aber so wenig wie sonst im Körper Tuberkelbazillen, sondern nur kleinste Kokken nachzuweisen.

Der mikroskopischen Untersuchung wurden von diesem Falle Stücke von den verschiedensten erkrankten Lymphdrüsen, von der Milz, der Leber und von den Lungen, ferner von dem Knochenmark des rechten Os femoris unterzogen.

Bei derselben zeigten die Lymphdrüsen überall ein stark entwickeltes Retikulum, welches außer Lymphocyten zahlreiche größere, einkernige und viele mehrkernige, sehr große Zellen enthält, deren große, kugelige oder eiförmige, meist zentral gelagerte Kerne sich mit Hämalaun intensiv färben. Diese Riesenzellen erinnern ganz und gar nicht an die *Langhans*schen Riesenzellen der Tuberkulose. Stellenweise ist Nekrose zu sehen, entsprechend den bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten käsigen Partien. Hie und dort kommen noch Reste von Lymphfollikeln, bald als rundliche, bald als längliche Häufchen vor, welche aber durch die Bindegewebswucherung in der Umgebung zusammengedrückt erscheinen. Die Zellen liegen in denselben dicht gedrängt und zeigen die normale Beschaffenheit der Lymphocyten.

In den Milzknoten tritt das Bild mächtiger Bindegewebsneubildung mit eingetragenen lymphatischen und vielen größeren mehrkernigen Zellen hervor, wogegen die Umgebung derselben noch erhaltenes Pulpagewebe zeigt. In den Knoten findet sich stellenweise Nekrose.

Die in der Leber sitzenden Knoten zeigen ein dichtes Bindegewebsnetz, in dessen Maschen reichliche Rundzellen und zerstreut viele mehrkernige, große Zellen enthalten sind. Das in der Umgebung der Knoten ebenfalls von Rundzellen durchsetzte Lebergewebe zeigt Atrophien. Die Abgrenzung der Herde gegenüber dem benachbarten Lebergewebe ist stellenweise durch stärkere Bindegewebsentwicklung scharf, während an anderen Stellen keine erkennbare Grenze existiert. Im Innern der Knoten findet sich stellenweise atrophisches und nekrotisches Lebergewebe eingeschlossen.

Das mikroskopische Bild der Lungen zeigt an Stellen vom rechten Unterlappen pneumonische Infiltration.

Im Knochenmarke findet sich keine histologische Veränderung.

In allen untersuchten Organen blieben wiederholt angestellte Färbungen auf Tuberkelbazillen und auch auf sonstige Mikroorganismen resultatlos. Miliartuberkel konnten, trotzdem zahlreichste Schnitte angefertigt wurden, nirgends nachgewiesen werden.

Fall II. 60jähriger Mann. *Hodgkin*sche Krankheit; daneben wahrscheinlich obsolete Tuberkulose einer peribronchialen Lymphdrüse.

Die Krankengeschichte dieses Falles verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Dr. *Philipp Josef Pick.*

Der bei dem am 9. Dezember 1901 erfolgten ersten Eintritte des Patienten in die Klinik aufgenommenen Anamnese entnehme ich folgendes: Der Patient, ein 60jähriger, verheirateter Müllergehilfe,

hatte in seinem 30. Lebensjahre Gelenksrheumatismus durchgemacht, an welchen sich später Beschwerden seitens des Herzens anschlossen, welche einen zirka halbmonatlichen Aufenthalt im Krankenhause nötig machten. Seitdem erfreute er sich einer leidlichen Gesundheit, war jedoch nicht mehr imstande, schwere Arbeit zu leisten. Vor zwei Jahren erlitt er einen Bruch des rechten Schlüsselbeines, welcher unvollständig heilte, so daß seither die Gebrauchsfähigkeit des rechten Armes sehr mangelhaft war. Seit drei Monaten bemerkte der Patient das Auftreten einzelner derber, nicht schmerzhafter, bis haselnußgroßer Knoten an der rechten Halsseite nahe dem Unterkieferwinkel, welche an Zahl zunahmen und sich vergrößerten. Etwa vier Wochen später stellten sich Schlingbeschwerden ein, die so sehr zunahmen, daß Patient in der letzten Zeit nur flüssige Kost genießen konnte und bedeutend abmagerte. 14 Tage vor dem Spitalseintritte trat innerhalb von acht Tagen zuerst an den Streckseiten der Arme, dann der Beine, später am Rücken und zuletzt an der Brust eine aus zahlreichen kleinen roten, heftig juckenden Knötchen bestehende Hautaffektion auf, welche den Patienten zu beständigem Kratzen, besonders des Nachts, zwang. Venerische Infektion gab der Patient nicht zu. In der Familie bestand keine Hautaffektion. Von seinen sieben Kindern waren vier gesund, drei starben in der Kindheit. Die Frau des Patienten, welche lange an Paralyse beider unteren Extremitäten gelitten hatte, starb an einer Gelenkserkrankung, die Eltern an Altersschwäche. Infolge der erwähnten Hauterkrankung suchte der Patient die Klinik auf.

Aus dem damaligen Status praesens wäre hervorzuheben: Patient von ziemlich kräftigem Knochenbau, schwacher Muskulatur, geringem Panniculus adiposus, macht einen etwas marantischen Eindruck. Die allgemeinen Decken sind gelblich, schlaff, die sichtbaren Schleimhäute blaß. Am Halse ist rechterseits eine Verdickung zu bemerken, daselbst tastet man unter dem Sternokleidomastoideus sowie in der Fossa supraclavicularis teils einzelne, teils zu einem hühnereigroßen Paket vereinigte, zirka haselnußgroße, derbe, nicht schmerzhafte Tumoren. Am Sternalende der rechten Klavikula findet sich eine Auftreibung. Die Perkussion des Thorax ergibt normale Herzgrenzen. Die Herztöne sind sehr dumpf, leise, unrein, ferner besteht leichte Arrhythmie. Rechts hinten unten ist eine Erweiterung der Lungengrenze, links hinten unten eine bedeutende Abschwächung des Schalles nachzuweisen. Bei der Auskultation hört man überall reichliches Giemen und Rasseln. Im Bereiche der Schallverkürzung ist das Atemgeräusch aufgehoben. Die Atmung ist angestrengt, frequent. An den Streckseiten der Extremitäten und am Rücken finden sich zahlreiche,

an Brust und Bauch spärliche, zerkratzte Knötchen, zwischen welchen hie und da erythematöse, quaddelartige Effloreszenzen auftreten. Am Abdomen und am äußeren Genitale ist nichts Pathologisches nachweisbar.

Bei der am nächsten Tage nach einem Probefrühstück unternommenen Untersuchung des Magensaftes fand sich in demselben keine freie Salzsäure, dagegen Milchsäure. Am 13. Dezember waren die quaddelartigen Effloreszenzen geschwunden und hatten die subjektiven Beschwerden aufgehört. Der Patient wurde gebessert entlassen.

Im Spitale der barmherzigen Brüder wurde er dann mit Arsentropfen behandelt. Später traten aber wieder, am ganzen Körper zerstreut, kleine, bis erbsengroße Bläschen mit gelblichem Inhalte auf, die sehr bald platzten. Außerdem bestand heftiges Jucken. Die Drüsenaffektion am Halse änderte sich dabei nicht. Da außerdem stärkeres Durstgefühl und häufiger Harndrang sich einstellten und der Patient nach größerer Anstrengung an Atemnot und Herzklopfen zu leiden hatte, trat dieser am 15. April 1902 zum zweitenmal in die Klinik ein.

Dem jetzt aufgenommenen zweiten Status praesens entnehme ich: Die allgemeinen Hautdecken sind gut eingeölt und durchfeuchtet. Sie zeigen besonders an den Extremitäten sowie an der unteren Rumpfhälfte einen Stich ins Dunkle. Ferner sieht man allenthalben, ohne bestimmte Anordnung. unregelmäßig gruppierte, braunrote, infiltrierte Flecken, deren Zentrum entweder mit einer Blutborke bedeckt ist oder rötlichglänzend, nässend erscheint. An den frischeren Herden sieht man den Ursprung aus Blasen, da sie einen fransenartigen Rand haben. Dazwischen eingestreut sieht man Residuen abgelaufener Prozesse in Form von Pigmentresten von braunroter Farbe. Sonst ist an der Haut keine Änderung der Konsistenz nachweisbar. Die Schwellung der Lymphdrüsen am Halse ist im wesentlichen die gleiche wie bei dem ersten Spitalsaufenthalte; sie erreicht weder vorn noch rückwärts die Medianlinie und sind die Drüsen auf ihrer Unterlage verschieblich. Es ist dabei weder Fluktuation noch besondere Schmerzhaftigkeit nachweisbar. Beim Schlucken bewegen sich die Geschwülste nicht mit. Der Kehlkopf erscheint durch den Tumor nach links verschoben, es bestehen keine Druckerscheinungen auf die Nerven.

Während des bis zum 22. Mai 1902 währenden zweiten Spitalsaufenthaltes heilte die Hautaffektion unter Arsentherapie (Injektion von Acidum arsenicosum) ab. Die Blutzählungen ergaben über 4,900.000 Erythrocyten und 7700 Leukocyten. Der Hämoglobingehalt war 55%. An den Blutkörperchen fand sich keine morphologische Veränderung.



Nach dem Spitalsaustritte nahmen die Beschwerden des Patienten wieder zu, so daß er am 16. August 1902 zum drittenmal die Klinik aufsuchen mußte. Es fand sich jetzt dunkle Pigmentation der Haut. Ferner sah man reichliche, am ganzen Körper in unbestimmter Anordnung lokalisierte Flecken von der gleichen Beschaffenheit wie bei seinem letzten Spitalsaufenthalte. Am Rande der frischen Herde sah man ebenfalls noch Reste des abgehobenen Epithels. Die Lymphdrüsentumoren am Halse waren zusammen jetzt mannsfaustgroß. In der rechten Achselhöhle fand sich eine zirka nußgroße Lymphdrüse. Die Leber reichte fast bis zum Nabel, war hart und druckschmerzhaft. Wegen Schmerzen in der Magengegend, Erbrechen und Temperatursteigerungen (abends bis 38·5° C), wurde der Patient zur Klinik des Herrn Hofrates Prof. Dr. *Přibram* transferiert. Hier wurde bei chemischer Prüfung und Insufflation keine Erkrankung des Magens gefunden. Wegen neuer Blasenausbrüche auf der Haut wurde dann der Patient am 21. September 1902 auf die Klinik des Herrn Prof. Dr. *Philipp Josef Pick* zurücktransferiert. Es traten wieder Blaseneruptionen auf, dazu gesellte sich nun Aszites und Ödem an den unteren Extremitäten. Der Patient wurde immer schwächer und am 30. September 1902 trat im Kollaps der Tod ein.

Die klinische Diagnose lautete: Pemphigus pruriginosus. Tumores (lymphomata) praecipue colli et abdominis. Ascites.

Die Sektion wurde 17 Stunden nach dem Tode am 1. Oktober 1902 ausgeführt und folgendes Sektionsprotokoll aufgenommen:

Der Körper 155 *cm* lang, von kräftigem Knochenbau und ebensolcher Muskulatur, mager. Die allgemeine Decke blaß, mit zahlreichen bis bohnengroßen Borken bedeckt. Totenstarre vorhanden. Das Skrotum ödematös. Die weichen Schädeldecken blaß. Schädel und Gehirn ohne Besonderheiten. Zwerchfell rechts an der vierten, links an der fünften Rippe. Die Schilddrüse blaß. Die Schleimhaut der Halsorgane blaß. Die Lymphdrüsen des Halses, zumal die der rechten Seite, bis zu Hühnereigröße vergrößert, sehr derb, auf dem Durchschnitte homogen blaßgrau. Die Lungen adhärent, substanzarm, gedunsen; in den Bronchien der linken Lunge eiteriger Schleim. Die peribronchialen Lymphdrüsen im allgemeinen normal; in einer derselben weißliche, derbe, knötchenartige Herde. Das Herz gewöhnlich beschaffen. Die Klappen der linken Herzhälfte und die Intima aortae leicht fleckig verdickt. Die Luft- und Speiseröhre blaß. Im Abdomen zirka zwei Löffel seröser Flüssigkeit. Die Leber gewöhnlich groß, blaßbraun, derb, in ihrem rechten Lappen ein hühnereigroßer gelblicher, harter Herd, der gegen die Nachbarschaft nicht scharf abgegrenzt ist. Milz



und Nieren ohne pathologische Veränderungen. Harnblase und Genitale normal. Magen und Darmkanal blaß. Die retroperitonealen Lymphdrüsen ebenfalls vergrößert, und zwar auch bis auf Hühnereigröße. Dieselben dabei von der gleichen Beschaffenheit wie die Halslymphdrüsen. Pankreas und Nebennieren normal.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete danach: Morbus Hodgkin (Intumescentia glandularum lymphaticarum cervicalium et retroperitonealium, Nodus hepatis). Tuberculosis obsoleta glandulae lymphaticae peribronchialis. Emphysema pulmonum. Bronchitis suppurativa sinistra. Hydrops ascites. Oedema scroti. Pemphigus pruriginosus.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen verschiedene Stücke von den vergrößerten Lymphdrüsen des Halses, den retroperitonealen Lymphdrüsen, den peribronchialen Lymphdrüsen und dem Lebertumor, welche zunächst in Formol gehärtet und dann in Alkohol konserviert worden waren.

Das mikroskopische Bild der vergrößerten zervikalen und retroperitonealen Lymphdrüsen zeigt in allen Schnitten fast dieselbe Veränderung, nämlich eine mächtige Zunahme des Retikulums, in dessen Maschen reichliche lymphoide, ziemlich viele größere, einkernige und zahlreiche mehrkernige, zum Teile sehr vielkernige, sehr große Zellen eingetragen sind. Die Kerne dieser großen Zellen sind groß, kugelig, dunkel gefärbt und nicht randständig. Ferner findet man in vereinzelten Stellen die Neubildung von Bindegewebszügen, welche sowie die Balken des Retikulums oft hyaline Degeneration erkennen lassen. Die normale Struktur der Lymphdrüsen ist nicht mehr zu sehen. Die Kapsel ist leicht verdickt und nirgends durchbrochen. Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen fiel negativ aus.

In den Schnitten der peribronchialen Lymphdrüsen sieht man zumeist außer reichlicher schwarzer Pigmenteinlagerung und ganz geringer Zunahme des Bindegewebes keine weitere pathologische Veränderung. Nur die Schnitte der einen mit Knötchen versehenen peribronchialen Lymphdrüse zeigen eine ausgedehnte, spärlichen Nekrosedetritus einschließende, alte Schwielenbildung, welche auf abgeheilte Tuberkulose bezogen wird. Tuberkelbazillen sind auch hier nicht nachweisbar.

Der Herd in der Leber erweist sich aus lauter miliaren Knötchen zusammengesetzt, welche ebenso aussehen wie das früher erwähnte pathologische Gewebe in den zervikalen und retroperitonealen Lymphdrüsen und stellenweise an ihrer Peripherie von einer Art fibrösen Kapsel umgeben erscheinen. Die Knötchen selbst sind bald rundlich,

bald unregelmäßig gestaltet und enthalten die oben erwähnten großen, mehrkernigen, zum Teil vielkernigen Zellen in sehr reichlicher Menge. Das Lebergewebe im Bereiche des Herdes und in dessen Umgebung befindet sich im Zustande der Atrophie und Fettdegeneration. Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen ergab auch hier ein negatives Resultat.

Fall III. 35jähriges Weib, *Hodgkin*sche Krankheit; daneben obsolete Tuberkulose der Lungenspitzen, chronische Tuberkulose peribronchialer Lymphdrüsen und tuberkulöse Darmgeschwüre.

Dieser Fall stammt vom Prager israelitischen allgemeinen Krankenhause und betraf ein 35jähriges Weib, dessen Leiche am 28. Juli 1900 seziert wurde.

Die Krankengeschichte, deren Einsichtnahme ich der Güte des Herrn Primarius Dr. *Saar* verdanke, entnehme ich folgendes: Patientin gab bei der Aufnahme an, daß sie seit längerer Zeit an Herzklopfen und Atembeschwerden leide, seit einigen Monaten seien Schwellungen der Beine und des Unterleibes aufgetreten. Früher hätte sie keine Erkrankungen durchgemacht, Patientin war ödematös, stark kurzatmig und cyanotisch; an den Lungen war nichts Besonderes nachweisbar (die Untersuchung der Patientin war übrigens sehr erschwert). Am Herzen bestand leichte Hypertrophie des linken Ventrikels und ein erstes Geräusch an der Herzspitze. Im Abdomen war freie Flüssigkeit nachzuweisen, die Leber drei Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten, die Milz sehr stark vergrößert, fast zum Nabel reichend. Die Perkussion der Knochen, besonders des Sternums, war stark schmerzhaft. Die Blutuntersuchung ergab keine Vermehrung der Leukocyten. Die Patientin verfiel immer mehr und starb im Kollapsus am 28. Juli 1900 um 3 Uhr früh.

Die klinische Diagnose lautete: Pseudoleukaemia (Hyperplasia lienis, glandularum lymphaticarum et hepatis). Hydrops universalis.

Bei der acht Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion ergab sich folgender Befund: Der Körper 169 *cm* lang, von mittlerem Knochenbau, ebensolcher Muskulatur und mäßigem Pannikulus. Die allgemeine Decke blaß, im Gesichte etwas ikterisch. Am ganzen Körper Ödem. Am Rücken blasse Hypostasen. Totenstarre vorhanden. Haupthaar dunkel, dicht. Pupillen mittelweit, gleich. Sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Hals und Brust proportioniert. Mammae klein, drüsenarm. Abdomen etwas überhängend, die Haut desselben etwas abschilfernd. Am äußeren Genitale und den unteren Extremitäten braune, handflächengroße Pigmentierungen. Kopf nicht seziert. Das Zwerchfell

rechts zur vierten, links zur fünften Rippe reichend. Das Sternum zeigt auf dem Durchschnitte gewöhnliche Beschaffenheit des Markes. In beiden Pleuraräumen zirka je 1 *l* gelbbraun gefärbter, klarer, seröser Flüssigkeit. Die Lungen stark komprimiert, substanzarm; aus den Bronchien quillt zäher Schleim. In den Spitzen verkalkte Schwielen zu tasten. Im Herzbeutel etwas klares Serum. Das Herz entsprechend groß, sein Fleisch sehr blaß, seine Klappen zart, nur die Mitralis an ihrem freien Rande und die Aortenklappen an ihren Insertionsstellen leicht verdickt. Intima aortae zart. Die peribronchialen Lymphdrüsen partiell verkäst. In der Trachea und im Ösophagus nichts Abnormes. Im Abdomen zirka 2 *l* einer serösen, etwas gelbbräunlichen klaren Flüssigkeit. Die Leber ziemlich groß, blaß, ikterisch, in der Gallenblase dunkle, zähflüssige Galle. Die Milz auf das Dreifache vergrößert, von dunkelblauroter Farbe; ziemlich weich, zähe. In ihr zahlreiche, kirschgroße, derbe, kugelige Knoten, welche teils rotbraun, teils blässer erscheinen, und weiter einzelne bis erbsengroße, anämische Infarkte. Die Nieren sehr blaß, derb, zeigen ein speckiges Aussehen. Die Kapsel schwerer abziehbar. Die Schleimhaut der Blase und des harnleitenden Apparates sehr blaß. Ebenso zeigen Scheide, Uterus und Adnexa hochgradige Anämie. An der Rückwand des Fundus uteri ein kirschgroßes, subseröses Myom. Vom Uterus zum Rektum ziehen reichliche bindegewebige Stränge, die auch die Adnexa einhüllen. Magen ziemlich kontrahiert, zeigt Anämie. Im Dünndarme nahe vor der *Bauhini*schen Klappe im ganzen sieben bis 2 cm^2 große, unregelmäßige Ulzera mit miliarer Knötchenbildung im Grunde; sonst am Darm ebenfalls nur Anämie. Pankreas sehr blaß. Nebennieren ebenfalls blaß. Die Lymphdrüsen in der Milzgegend stark geschwollen, bis auf Walnußgröße, ebenso die des Mesenteriums und des Halses; sie zeigen sämtlich auf dem Durchschnitte ein blaß rosarotes, derbes Gefüge.

Bei diesem Sektionsbefunde lautete die pathologisch-anatomische Diagnose: Morbus Hodgkin (Intumescentia glandularum lymphaticarum colli, regionis portae lienis et mesenterii. Nodi lienis). Morbus Brighti chronicus cum amyloidosi. Incrassatio valvularum aortae et valvulae bicuspidalis. Infarctus anaemici lienis. Tuberculosis obsoleta apicum pulmonum et tuberculosis chronica glandularum lymphaticarum peribronchialium. Ulcera tuberculosa ilei. Icterus et Hydrops universalis. Bronchitis catarrhalis. Myoma uteri. Perimetritis chronica adhaesiva.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen mehrere Lamellen von der Milz, Stücke von den vergrößerten Lymphdrüsen des Halses, der Milzgegend und des Mesenteriums, der Leber und den

Nieren, welche teils in Formol, teils in Alkohol konserviert worden waren.

Von der Milz wurden zahlreiche Stücke von den verschiedensten Stellen der mikroskopischen Untersuchung unterzogen. In den Schnitten, welche den die Knoten enthaltenden Partien entnommen sind, sieht man im Bereiche dieser bald scharf, bald minder deutlich abgegrenzten Knoten zahlreiche, dicht gelagerte, für den ersten Blick tuberkelähnliche, rundliche Herde, welche aber bei genauerer Betrachtung hauptsächlich aus dichten Bindegewebszügen zusammengesetzt sind. Zwischen den Bindegewebszügen eingestreut trifft man lymphatische Zellen und freie Chromatinkörner, stellenweise auch epithelioide Zellen und eineinzelne große, mehrkernige Zellen, deren relativ große, kugelige oder eiförmige, nicht peripher gelagerte Kerne sich mit Hämalaun intensiv färben. Die Herde sind nicht alle ganz gleich groß. Die größeren erscheinen selbst wieder aus mehreren kleineren zusammengesetzt. Häufig ist Nekrose der zahlreichen kleinen Herde in einem Knoten zu sehen. In anderen Schnitten zeigt die Milz anämische Infarktbildungen mit Arterienthrombose, welche das gewöhnliche Bild der anämischen Nekrose darstellen und von einem hyperämischen Hofe umgeben sind. An den im allgemeinen kleinen *Malpighi*schen Körperchen der Milz ist häufig fibröse Umwandlung, an einzelnen auch Amyloidose zu konstatieren. Sonst zeigt sich das Milzgewebe sehr blut- und bindegewebsreich. Nirgends sind *Langhans*sche Riesenzellen, nirgends trotz Untersuchung zahlreicher Schnitte von den verschiedensten Stellen Tuberkelbazillen oder sonstige Mikroorganismen nachweisbar.

Das mikroskopische Bild der Lymphdrüsen zeigt eine mehr gleichmäßige Veränderung, welche sich hauptsächlich durch eine enorme Vermehrung des Bindegewebes auszeichnet. In dieses stark hyperplastische Bindegewebe eingetragen finden sich nur spärliche lymphatische, häufig aber größere epithelioide und große, mehrkernige Zellen mit intensiv gefärbten Kernen, wie in der Milz. Bloß in den peripheren Anteilen kommen da und dort noch Reste von Lymphfollikeln vor. Die Kapsel ist nicht besonders verdickt und überall wohl erhalten. Auch hier fehlen *Langhans*sche Riesenzellen und ergibt auch die Färbung auf Tuberkelbazillen und auf Bakterien überhaupt negatives Resultat.

In der Leber ist außer Steatose unbedeutenden Grades und einer stellenweisen Erweiterung der Blutkapillaren nichts Abnormes wahrzunehmen.

Die Nieren zeigen Epithelzerfall mit reichlicher Zylinderbildung, stellenweise auch homogene Beschaffenheit (Amyloidose) der Glomeruli



sowie Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen ergibt sowohl in den Leber- als Nierenschnitten ein durchaus negatives Resultat.

Fall IV. 58jähriger Mann, *Hodgkin*sche Krankheit; daneben augenscheinlich primäre tuberkulöse Geschwüre des Ileums und Miliartuberkulose in der Milz und den retroperitonealen Lymphdrüsen.

Der Patient, ein 58jähriger Taglöhner, trat am 4. Mai 1897 in die Klinik des Herrn Obersanitätsrates Prof. Dr. *R. v. Jaksch,* dessen Güte ich die Krankengeschichte verdanke, ein. Seine Erkrankung hatte angeblich vor zehn Wochen mit Kurzatmigkeit, Husten und Nachtschweißen begonnen. Früher war er stets gesund gewesen. Seine Eltern waren in hohem Alter gestorben, ebenso sein Bruder an Gicht, seine Frau erlag der Lungenschwindsucht. Eine Tochter des Patienten litt an Fallsucht, zwei andere waren gesund. Potus und Infektion wurden negiert. Da sich zu seinen Beschwerden Schwellungen des Unterleibes und der Extremitäten gesellten, suchte er die Klinik auf.

Der Status praesens ergab: Der Patient ist sehr groß, sehr kräftig gebaut, hat eine stark entwickelte Muskulatur und reichlichen Panniculus adiposus. Die allgemeinen Hautdecken sind blaß, die Lippen livide verfärbt. An beiden Unterschenkeln bis zu den Kniegelenken bestehen Ödeme. In den Fossae des Halses sind bis taubeneigroße Lymphdrüsen, in den beiden Axillae und besonders in den beiden Inguines bis hühnereigroße Lymphdrüsen zu tasten. Der Thorax ist faßförmig, die Atmung frequent, erschwert, vertieft, kostal. Der Puls ist rhythmisch, von mittelmäßiger Füllung und Spannung, seine Frequenz 92, das Arterienrohr sehr geschlängelt. Der Herzspitzenstoß ist links im vierten Interkostalraum, schwächer im dritten und fünften Interkostalraum als deutliche Pulsation sicht- und fühlbar. Die Herzdämpfung beginnt im dritten linken Interkostalraum, ist auffallend breit und reicht von der Mitte des Sternums bis zur linken Mamillarlinie. Über der Mitralis sind zwei sehr dumpfe Töne zu hören; an den zweiten schließt sich ein leises, kurzes Geräusch an. An der Aortamündung besteht ein erster dumpfer und ein zweiter klappender Ton; desgleichen ist der zweite Pulmonalton laut und klappend. Über den Lungen sind vorne überall sehr laute, vorwiegend trockene bronchitische Rasselgeräusche zu hören. Die Perkussion des Thorax hinten ergibt Dämpfung vom achten Brustwirbel an. Im Bereiche dieser Dämpfung fehlt das Atemgeräusch und der Stimmfremitus, sonst sind über den Lungen dieselben Rasselgeräusche wie vorne zu hören. Am Übergang von der Dämpfung in den lauten Perkussionsschall besteht Kompressionsatmen. Im Abdomen



ist freie Flüssigkeit deutlich nachzuweisen. Die Leberdämpfung erreicht nicht den Rippenbogen. Die Leber selbst ist ebenso wie die Milz nicht palpabel. Bei der Rektaluntersuchung ist kein Tumor zu tasten.

Bei der nach einem Probefrühstück vorgenommenen Untersuchung des Magensaftes wurde keine Salzsäure, dagegen Milchsäure konstatiert, die Azidität betrug 12·5%. Im Sputum wurden keine Tuberkelbazillen gefunden.

Im nativen Blutpräparate fand sich keine in die Augen springende Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Die Blutzählung ergab 3,160.000 rote, 6600 weiße Blutzellen und einen Hämoglobingehalt von 55%.

Im Harn wurde außer Indikan und einer Spur Eiweiß nichts Abnormes gefunden.

Im Verlaufe der Krankheit wurden bei angehaltenem Atem deutliche systolische Einziehungen in der Gegend des Herzspitzenstoßes sowie deutliches systolisches Anschwellen der Jugularis externa bemerkt. Unter dem Einfluß von Diureticis stieg die anfänglich geringe Harnmenge, die Ödeme nahmen etwas ab, doch diese Besserung hielt nicht lange an. Das Abdomen wurde stark meteoristisch aufgetrieben. Es trat Atemnot auf; die Ödeme nahmen wieder zu. Bei einer am 24. Juni vorgenommenen Punctio abdominis wurden $4^1/_2$ *l* einer hämorrhagischen Flüssigkeit von alkalischer Reaktion und dem spezifischen Gewichte 1·016 entleert. Trotzdem verschlechterte sich der Zustand immer mehr und der Patient starb am 12. Juli 1897.

Es wäre weiter hervorzuheben, daß während der ganzen Erkrankung mit Ausnahme geringfügiger Temperatursteigerungen (bis 38·2° C) an einzelnen Tagen kein Fieber bestand.

Die klinische Diagnose lautete: Concretio pericardii cum corde. Hydrops ascites. Hydrothorax bilateralis. Tumores multiplices glandularum lymphaticarum. Tuberculosis membranarum serosarum.

Bei der 17 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion ergab sich folgender Befund: Der Körper 165 *cm* lang, von kräftigem Knochenbau, mittlerer Muskulatur und ebensolchem Panniculus adiposus. Die allgemeine Decke blaß; auf der Rückseite diffuse, blaßrote Totenflecken. Die Totenstarre deutlich. Das Haupthaar grau. Die Pupillen mittelweit, gleich. Die sichtbaren Schleimhäute blaß. Hals mittellang. Thorax entsprechend lang, breit. Abdomen im Niveau des Thorax. Äußeres Genitale ödematös, desgleichen die unteren Extremitäten. Die weichen Schädeldecken blaß. Das Schädeldach von mehr als gewöhnlicher Dicke und mittlerem Diploegehalte. Die harte Hirnhaut

mäßig gespannt; in ihren Sinus spärliches, teils flüssiges, teils postmortal geronnenes Blut. Die weichen Hirnhäute stark durchfeuchtet, blaß, leicht abziehbar. Das Gehirn normal konfiguriert, seine Substanz stark durchfeuchtet, blaß. Das Zwerchfell rechts zum unteren Rand der dritten, links zum oberen Rand der vierten Rippe reichend. Die Thyreoidea von normaler Größe: ihre Substanz blaß. Die Schleimhaut der Halsorgane ödematös, blaß. Auf beiden Seiten des Halses einzelne bis taubeneigroße, derbe Lymphdrüsen. In beiden Pleurahöhlen je $1^1/_2$ *l* gelblichen, klaren Serums. Beide Lungen substanzarm, in den unteren und hinteren Partien atelektatisch, sonst lufthaltig und ödematös. Im Herzbeutel $^1/_2$ *l* klaren Serums. Das Herz von entsprechender Größe; sein Fleisch von brauner Farbe und zäher Beschaffenheit; seine Klappen dem Alter entprechend; die Mitralis in geringem Grade verdickt. Die mediastinalen Lymphdrüsen auf Taubeneigröße vergrößert, von einer weißlichen Masse derb infiltriert. Die peribronchialen Lymphdrüsen ebensoviel vergrößert, dabei stark anthrakotisch. Die Schleimhaut des Ösophagus blaß. Im Abdomen beiläufig 1 *l* trüben, rötlichen Serums. Das Peritoneum des Cavum Douglasii mit einzelnen Ekchymosen versehen. Die Leber von gewöhnlicher Größe, brauner Farbe, von mehreren haselnußgroßen, rundlichen, grauweißen Knoten durchsetzt. Die Milz um das Doppelte vergrößert, ihre Kapsel zart, ihr Parenchym blutreich, weich und von reichlichen, hasel- bis walnußgroßen, ziemlich derben, dunkelrot gefärbten Knoten durchsetzt. Beide Nieren von gewöhnlicher Größe, ihre Kapsel leicht abziehbar, die Rinde nicht verschmälert, ihr Parenchym blaß. Der harnleitende Apparat und die Hoden normal. Der Magen klein; in seiner Höhle spärliche flüssige Speisereste; seine Schleimhaut blaß, von zähem Schleim bedeckt. Das Duodenum und der obere Teil des Dünndarmes von gallig gefärbtem Schleim erfüllt; die Schleimhaut daselbst blaß. Im unteren Teile des Dünndarmes breiig-chymöse Massen; in der Schleimhaut desselben zahlreiche bis erbsengroße Substanzverluste, auf deren Grund kleinste miliare Knötchen sitzen und deren Ränder unregelmäßig gezackt erscheinen. Gegen die Ileokökalklappe zu mehren sich diese Substanzverluste. Im Colon ascendens, transversum, descendens keine derartigen Befunde; diese Darmteile von breiigem, fäkalem Inhalte erfüllt. Die mesenterialen Lymphdrüsen nicht vergrößert und nicht verkäst. Das Pankreas und die Nebennieren ohne pathologische Veränderungen. Die retroperitonealen Lymphdrüsen bis auf Hühnereigröße vergrößert, derb und von grauweißen Herden durchsetzt. Ebenso sind die inneren inguinalen und iliakalen Lymphdrüsen bis auf Hühnereigröße vergrößert und sehr derb. Die axillaren Lymphdrüsen sind ebenso be-



schaffen. Das Knochenmark des allein untersuchten rechten Os femoris blaßrot und von zahlreichen grauweißen, erbsen- bis haselnußgroßen, härteren Knoten durchsetzt.

Bei diesem Befunde lautete zunächst die pathologisch-anatomische Diagnose: Morbus Hodgkin (Intumescentia glandularum lymphaticarum cervicalium, mediastinalium, peribronchialium, retroperitonealium, iliacarum, inguinalium et axillarium. Nodi hepatis lienis et medullae ossium). Ulcera tuberculosa intestini ilei. Hydrops universalis.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden auch hier Stücke aus der Milz, ferner aus den erkrankten Lymphdrüsen sowie dem Knochenmark entnommen, in Formolalkohol gehärtet und nach Zelloidineinbettung geschnitten.

In den von der Milz angefertigten Schnitten sieht man im mikroskopischen Bilde an vielen Stellen das Gewebe derselben gut erhalten; nur zeigt sich die Kapsel stark verdickt und die Pulpa häufig durchsetzt von kleinen, frischen Hämorrhagien. Die schon makroskopisch sichtbar gewesenen Knoten bestehen zum Teil aus Zügen derben, faserigen Bindegewebes, zum Teil aus einem Retikulum, dessen Maschen von lymphatischen Zellen ausgefüllt werden. Auch hier fallen die in dieses Gewebe stellenweise eingestreuten größeren, mitunter mit mehreren großen Kernen versehenen Zellen, wie in den früheren Fällen, auf. Zwischen den Knoten ist hie und da im Parenchym ein Miliartuberkel mit zentraler Verkäsung und *Langhans*schen Riesenzellen zu beobachten.

Ein ganz ähnliches Bild wie in den Knoten der Milz zeigt sich in den Lymphdrüsen. Auch hier fällt auf, daß den lymphoiden Zellen stellenweise, große mehrkernige Zellen beigemengt sind und daß vielfach reichliches fibröses Bindegewebe entwickelt ist. Die Kapsel der Lymphdrüsen ist dabei etwas verdickt.

In den von peribronchialen Lymphdrüsen gemachten Präparaten zeigt sich das Vorhandensein reichlichen anthrakotischen Pigmentes. Von den retroperitonealen Lymphdrüsen ist das Vorkommen nekrotischer Herde von verschiedener Größe erwähnenswert sowie weiter der Umstand, daß sich hier einzelne Miliartuberkel mit *Langhans*schen Riesenzellen vorfinden, während in den anderen Lymphdrüsen trotz ausgedehnten Suchens nichts davon zu sehen war.

Im Knochenmarke, dessen Gewebe normale Beschaffenheit besitzt, sind in dasselbe entsprechend den schon makroskopisch sichtbaren Knoten scharf abgegrenzte Herde von bindegewebsreichem lymphatischem Gewebe mit mehrkernigen Zellen eingelagert. Sowohl



in diesen Herden als dem normalen Knochenmarke dazwischen finden sich vereinzelt mononukleäre eosinophile Zellen. Miliartuberkel lassen sich nicht nachweisen.

Die Färbung auf Tuberkelbazillen hatte überall, i. e. auch in den Miliartuberkeln, ein negatives Resultat (wahrscheinlich infolge der langen Konservirung).

Fall V. 17jähriges Weib. *Hodgkin*sche Krankheit; daneben chronische Tuberkulose peribronchialer Lymphdrüsen und Miliartuberkulose in der Milz und den Lymphdrüsen.

Die 17jährige Patientin, eine Arbeiterin, trat am 16. Oktober 1903 in die Klinik des Herrn Hofrates Prof. Dr. *Přibram,* dessen Güte ich die Krankengeschichte[1]) dieses Falles verdanke, ein. Seit $1^1/_2$ Jahren hatte sie an allmählich zunehmender Schwellung der linksseitigen supraklavikularen Drüsen gelitten. Sechs Monate vor der Aufnahme in das Krankenhaus hatte sie eine Hämoptoë durchgemacht. Bei der Erhebung des Status fiel zunächst die hochgradige Anämie sowie Ödem der Hautdecken geringen Grades auf. Außer der erwähnten Vergrößerung der Halsdrüsen bestanden die Erscheinungen einer chronischen Lungentuberkulose. Ferner wurde hochgradige Schwellung der Milz, im geringen Grade auch der Leber nachgewiesen. Unter zunehmendem Hydrops, mäßigem Fieber und diarrhöischen Stühlen wurde die Kranke mehr und mehr kachektisch. Zu diesen Krankheitserscheinungen trat am letzten Tage noch eine Angina. Der Exitus fand am 20. November 1903 1 Uhr 30 Minuten ante meridiem statt. Die Patientin hatte nie ein Sputum ausgehustet. Albuminurie hatte nie bestanden. Die nach dem Spitalseintritte häufig vorgenommene Blutzählung hatte anfangs 1,700.000 Erythrocyten bei 30—35% Hämoglobin und 850 vorwiegend polynukleäre, neutrophil granulierte Leukocyten ergeben. Die Zahl der Erythrocyten hatte dann weiter abgenommen. Bei der Zählung am letzten Tage waren wieder mehr, nämlich bis 2000 weiße Zellen, aber fast nur kleine Lymphocyten gezählt worden, weshalb auf eine Funktionsherabsetzung des Knochenmarkes geschlossen wurde.

Die klinische Diagnose lautete: Tuberculosis pulmonum. Anaemia gravis. Degeneratio amyloidea hepatis et lienis. Lymphadenitis colli. Hydrops universalis. Angina.

Bei der sieben Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion ergab sich folgender Befund: Der Körper 153 *cm* lang, zart gebaut, mit sehr schwacher Muskulatur, mager, sehr blaß, mit blaßvioletten

[1]) Dieser Fall wird in klinisch-hämatologischer Hinsicht von Herrn med. cand. *Karl Gütig* in der Deutschen medizinischen Wochenschrift publiziert werden.



Hypostasen rückwärts. Allenthalben am Rumpfe, am Kopfe und an den unteren Extremitäten mäßiges Ödem. Totenstarre vorhanden. Haar hellbraun. Pupillen weit, gleich. Hals mittellang, Thorax ziemlich flach, Unterleib leicht ausgedehnt, fluktuierend. Die weichen Schädeldecken sehr blaß. Schädel 50 *cm* im Horizontalumfange messend, gewöhnlich dick. An seiner Innenfläche den Tubera entsprechend zartes Osteophyt, das sich mit dem Messer noch schneiden läßt. Die Dura sehr blaß. In ihren Sinus sehr blasses flüssiges Blut. Die inneren Meningen sowie das Gehirn ungemein blaß, dabei deutlich feuchter. Das Zwerchfell rechts zur dritten, links zur vierten Rippe reichend. Am Halse die linksseitigen Supraklavikulardrüsen bis auf fast Walnußgröße geschwollen, dabei ziemlich derb, auf dem Durchschnitte von blaßgrauer, stellenweise auch gelblicher Farbe. Die Schilddrüse sehr klein und ungemein blaß. In der Luftröhre schaumiges Serum, ihre Schleimhaut blaß, ebenso die des Larynx und Pharynx. Die aryepiglottischen Falten stark ödematös. Die beiden Tonsillen an ihrer Oberfläche nekrotisch zerfallen. Die rechte Lunge frei, in ihrer Pleurahöhle 100 cm^3 klaren Serums. Ihr Parenchym durchwegs lufthaltig, im allgemeinen sehr blaß, nur im hinteren Rande etwas blutreicher, überall von reichlichem schaumigem Serum durchtränkt. Die linke Lunge ganz ebenso beschaffen. In ihrer Pleurahöhle der gleiche Inhalt wie rechts. Im Herzbeutel zwei Eßlöffel klaren Serums. Das Herz dem Körper entsprechend groß, in seinen Höhlen sehr blasses Blut und spärliche lockere Gerinnsel. Die Klappen und das sonstige Endokard ganz zart. Das Foramen ovale in schräger Richtung etwa 3 *mm* weit offen. Das Herzfleisch blaß. Die Intima aortae ganz zart. Ösophagus sehr blaß. Die peribronchialen Lymphdrüsen vergrößert, stark anthrakotisch und dabei von halberbsengroßen, gelbgrauen Herden durchsetzt. In der Bauchhöhle etwa 1 *l* gelblichen Serums von vollständig klarer Beschaffenheit. Die Leber größer, sehr blaß, steatotisch. In der Gallenblase gelbbraune Galle. Das Gewicht der Leber gleich 1850 *g*. Die Milz beträchtlich größer, 23 *cm* lang, 13 *cm* breit, 7 *cm* dick; ihre Oberfläche glatt. Die Kapsel gespannt. Das Parenchym ziemlich derb, von dunkler Farbe. Auf dem Durchschnitte zahlreichste bis erbsengroße, weißgraue Herde zu sehen. Das Gewicht gleich 995 *g*. Die beiden Nieren und Nebennieren sehr blaß, sonst nicht pathologisch verändert. In der Harnblase klarer, blaßgelber Harn. Das Genitale dem Alter entsprechend gut entwickelt. Der Uterus deutlich anteflektiert. Die Adnexa normal. Pankreas blaß. Im Magen wässerige, blaßgrünliche Flüssigkeit. Die Magenschleimhaut sehr blaß, auf ihr zäher Schleim. Im Dünndarm sehr spärliche chymöse Massen. Im Dickdarm sehr spärliche trockene Fäzes, die Schleimhaut



des Darmes durchwegs blaß, nur die des Kökum und Colon ascendens leicht gerötet. Die mesenterialen Lymphdrüsen nicht vergrößert, die retroperitonealen Lymphdrüsen durchwegs, allerdings mäßig, bis auf etwas über Haselnußgröße intumesziert, dabei auch derb. Das Mark des Sternums blaßrot. Im Marke des rechten Femurs allenthalben bis bohnengroße Knoten einer weißgrauen Gewebsmasse, welche scharf kontrastieren von dem übrigen blaßroten Marke. Andere Knochen konnten nicht untersucht werden.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet danach: Morbus Hodgkin (Intumescentia glandularum lymphaticarum supraclavicularium sinistrarum et retroperitonealium. Nodi lienis et hepatis nec non medullae ossium). Tuberculosis chronica glandularum lymphaticarum peribronchialium. Hydrops universalis. Angina tonsillaris necrotisans bilateralis. Oedema ligamentorum ary-epiglotticorum. Anaemia universalis. Steatosis hepatis. Foramen ovale apertum.

Gleich nach der Sektion wurden zwei Tierexperimente vorgenommen. Dem ersten Tiere, einem 500 *g* schweren Meerschweinchen, wurde Milzsaft, welcher durch Zerquetschung und Zerreibung eines zirka 1 cm^3 großen Würfels aus diesem Organ mit etwa 4 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung gewonnen wurde, mit der Spritze intraperitoneal injiziert. Das Tier starb in der Nacht auf den 26. Dezember mit einem Gewichte von 440 *g*. An der Impfstelle wurde von außen nichts Abnormes gefunden. In der Muskulatur der vorderen Bauchwand bestand entsprechend der Impfstelle blutige Suffusion und in der Subserosa daselbst käsige Infiltration. Die Hals- und Thoraxorgane und die Zervikal- wie die Axillarlymphdrüsen waren ohne Besonderheiten. Im Abdomen war nur etwas freie seröse Flüssigkeit vorhanden. Die Leber hatte entsprechende Größe und zeigte mehrere weißliche, miliare Knötchen. Auch die entsprechend große Milz zeigte am oberen Pole eine miliare weißliche Stelle.

Auch dem zweiten Tiere, einem 650 *g* schweren Meerschweinchen, wurde der Saft, der durch Zerreiben einer zirka walnußgroßen linksseitigen Halslymphdrüse mit etwa 6 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung gewonnen wurde, intraperitoneal injiziert. Das Tier warf am 19. Dezember drei Junge, von welchen zwei tot waren und eines bis zum 22. Dezember am Leben blieb. Am 24. Dezember starb das Tier; es hatte bei der Sektion ein Gewicht von 377 *g*. Von außen waren keine Veränderungen bemerkbar. Auch die Halsorgane inklusive der Lymphdrüsen sowie die Lungen und das Herz zeigten gewöhnliche Beschaffenheit, im Abdomen war etwas Serum. Die Viscera waren frei. An der unteren Fläche des linken Leberlappens saß ein bohnen-



großer käsiger Herd, der mit der Hinterfläche des Magens verwachsen war. Am umgebenden Peritoneum fanden sich ebenfalls käsige Knötchen. Auch zeigte sich in der Leber ein hirsekorngroßes, weißliches Knötchen. Die Milz und Nieren waren makroskopisch ohne Besonderheiten, ebenso der Magen, der Darm und die Inguinaldrüsen. Der Uterus zeigte Veränderungen post partum. Im großen Netze wurde ebenfalls ein hirsekorngroßes, weißliches Knötchen gefunden. An der Impfstelle bestand Rötung und mäßige Schwellung.

Bei der histologischen Untersuchung erwiesen sich die käsigen Infiltrate und die miliaren Knötchen der beiden Versuchstiere als tuberkulöse Erkrankungsherde. Tuberkelbazillen wurden in geringer Zahl bei beiden Fällen konstatiert.

Von der menschlichen Leiche wurden mikroskopisch untersucht außer den linksseitigen supraklavikulären, den peribronchialen sowie den retroperitonealen Lymphdrüsen die Leber, die Milz und das Knochenmark.

Die pathologische Veränderung der linksseitigen supraklavikulären Lymphdrüsen ist hauptsächlich bedingt durch reichliche Wucherung von faserigem Bindegewebe, in welches spärliche lymphoide, zahlreiche epithelioide und da und dort zerstreut auch große Zellen mit mehreren großen, nicht randständigen Kernen eingelagert sind. Hie und da sind noch Reste des einstigen Lymphdrüsengewebes erhalten. An einigen Stellen finden sich submiliare Verkäsungsherde mit Tuberkelbazillen, in welchen aber keine *Langhans*schen Riesenzellen nachgewiesen werden können. Außerhalb dieser submiliaren Tuberkel finden sich keine Tuberkelbazillen.

In den peribronchialen Lymphdrüsen zeigen sich außer der gleichen Bindegewebswucherung mit den erwähnten verschiedenen Zellenarten zahlreiche oft konglomerierte Miliartuberkel mit typischen *Langhans*schen Riesenzellen, zentraler Verkäsung und vielen Tuberkelbazillen.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen zeigen denselben Befund wie die supraklavikulären Lymphdrüsen, nur daß hier die auch sehr spärlichen submiliaren Tuberkel ab und zu *Langhans*sche Riesenzellen erkennen lassen.

In der Leber finden sich in den interlobulären Räumen reichliche submiliare und miliare Herde desselben Bindegewebes mit den verschiedenen Zellenarten wie in den Lymphdrüsen. Außerdem ist im Parenchym stellenweise Hyperämie, an anderen Stellen Steatose wahrzunehmen. Bei Färbung der Schnitte auf Tuberkelbazillen lassen sich in einzelnen interlobulären Zweigen der Vena portae innerhalb einer



hyalinen Thrombusmasse allerdings spärliche Tuberkelbazillen nachweisen. Miliartuberkel werden nirgends konstatiert.

In der stark hyperämischen Milzpulpa lassen sich einzelne submiliare Tuberkel mit käsigem Zentrum, *Langhans*schen Riesenzellen und Tuberkelbazillen erkennen. Die erwähnten Herde bestehen aus demselben Gewebe wie die Knötchen in der Leber.

Auch die Herde im Knochenmarke zeigen eine gleiche Zusammensetzung, nur ist ihr Gehalt an lymphoiden Zellen ein größerer. Eine tuberkulöse Erkrankung besteht nirgends und finden sich keine Tuberkelbazillen.

Wenn wir nun die Reihe dieser Fälle überblicken, so fallen uns zunächst als wichtigste gemeinsame klinische Merkmale auf der langsame, unter zunehmender Anämie trotz jeder therapeutischen Beeinflussung unaufhaltsam zum Tode führende Verlauf, ferner die stetig zunehmende, gewöhnlich am Halse beginnende, schmerzlose Schwellung der Lymphdrüsen, die mehrmals zu beobachtende Vergrößerung der Milz und Leber, endlich das Fehlen einer besonderen Blutveränderung, wie das aus den allerdings nicht immer ausführlich erhobenen Blutbefunden in den Krankengeschichten hervorgeht. Das Blut war eigentlich nur verändert im Sinne einer chronischen Anämie. Im ersten Falle wurde klinisch die von außen sichtbare Lymphdrüsenschwellung auf Tuberkulose bezogen, im zweiten Falle wurden Lymphome der Drüsen des Halses und des Unterleibes diagnostiziert, im dritten Falle lautete die klinische Diagnose auf Pseudoleucaemia, im vierten Falle wurden klinisch »Tumores multiplices glandularum lymphaticarum« diagnostiziert und im fünften Falle die Intumeszenz der Halslymphdrüsen als Lymphadenitis colli aufgefaßt. Dabei wurde aber im vierten und fünften Falle auch das Vorhandensein von Tuberkulose diagnostiziert.

Als wichtigste Veränderungen in pathologisch-anatomischer Beziehung sind aufzuzählen die Vergrößerung der Lymphdrüsen und die Knotenbildung in verschiedenen Organen. Der Umfang der Lymphdrüsen schwankte zwischen Haselnuß- und Hühnereigröße und waren die Lymphdrüsen oft zu großen Paketen vereinigt. Die Vergrößerung der Lymphdrüsen war besonders an den cervikalen Drüsen ausgesprochen. Charakteristisch war ferner die derbe Konsistenz dieser Lymphdrüsentumoren sowie die auf dem Durchschnitte grauweiße bis graugelbliche Farbe. Mitunter zeigte sich Nekrose mit gelber Farbe analog einer Verkäsung wie im ersten Falle. In keinem Falle war ein Übergreifen des Gewebes der geschwollenen Lymphdrüsen über die Kapsel und auch niemals eine Vereiterung zu sehen. Die

Knoten, welche am häufigsten in der Milz, der Leber und dem Knochenmarke vorkamen, zeigten makroskopisch ein ganz gleiches Aussehen untereinander und mit dem Gewebe der Lymphdrüsen.

Auch die mikroskopische Untersuchung aller dieser Fälle erwies deren Zusammengehörigkeit. Vor allem waren es zwei hervorstechende Merkmale, die der beschriebenen Krankheit den Stempel der Eigenartigkeit aufprägten; erstens die sowohl in den Lymphdrüsen als auch in den Knoten der Organe mächtig ausgebildete Bindegewebszunahme, die stellenweise eine geradezu fibröse Beschaffenheit bedingte; zweitens, die reichliche Proliferation der Endothelien, welche zu der konstanten reichlichen Bildung der epithelioiden Zellen und der großen mehrkernigen, zum Teil sehr vielkernigen Zellen führte. Die Kerne der letzteren waren relativ groß und zentral gelagert und zeigten eine bedeutende Tinktionsfähigkeit. Diese Zellen kamen sowohl in den Lymphdrüsen als auch in den Knoten der verschiedenen Organe ohne eine reguläre Anordnung, sondern unregelmäßig zerstreut vor. Weder in ihrem Aussehen noch in der Anordnung ihrer Kerne besaßen sie eine Ähnlichkeit mit den *Langhans*schen Riesenzellen der Tuberkulose und ließ sich überhaupt nie ein Übergang zwischen dem hier geschilderten Gewebe und tuberkulösen Herden erkennen.

Der erste Fall wurde bei der Sektion und auch bei der mikroskopischen Untersuchung vollkommen frei von tuberkulöser Erkrankung gefunden; ebenso bot der zweite Fall, bei welchem sich nur in einer peribronchialen Lymphdrüse abgeheilte Tuberkulose zeigte, sonst keinen Anhaltspunkt für diese Krankheit. Im dritten Falle fanden sich Tuberculosis obsoleta apicum pulmonum, ferner Tuberculosis chronica glandularum lymphaticarum peribronchialium und Ulcera tuberculosa ilei. Im vierten Falle bestanden Miliartuberkel in der Milz, den retroperitonealen Lymphdrüsen sowie wahrscheinlich primäre tuberkulöse Geschwüre des Ileums. Im letzten Falle waren die peribronchialen Lymphdrüsen chronisch tuberkulös erkrankt und wurden in der Milz und den Lymphdrüsen Miliartuberkel mit Tuberkelbazillen gefunden. In diesem Falle wurden außerdem in Zweigen der Vena portae in der Leber innerhalb von Thromben spärliche Tuberkelbazillen nachgewiesen.

In zwei Fällen (I, V) wurden Tierexperimente vorgenommen, doch führten sie im ersten Falle, wo histologisch keine Tuberkulose konstatiert werden konnte, zu einem negativen Resultate, und nur im letzten Falle (V), in welchem schon die histologische Untersuchung Tuberkulose erwiesen hatte, entwickelte sich Tuberkulose bei den geimpften Tieren.

Nach diesen Befunden muß ich mich dahin aussprechen, daß die »*Hodgkin*sche Krankheit«, wie ich dieselbe eingangs



definiert habe, in der Tat eine klinische und anatomische Entität darstellt, und muß ferner mit einer Reihe neuerer Autoren, wie namentlich *Clarke, Reed, Butlin* und *Longcope,* dieselbe als different von der Tuberkulose bezeichnen, wenn auch zweifellos solche Patienten eine besondere Disposition zur Tuberkulose haben. In meinem ganz reinen, ersten Falle, wo sich weder bei der Sektion noch histologisch irgend etwas von Tuberkulose hatte nachweisen lassen, blieben auch die betreffenden Versuchstiere vollkommen frei von Tuberkulose, wenn sie auch unter dem Bilde von Marasmus eingingen. Ich meine also, daß man nicht berechtigt ist, dermalen diese »*Hodgkin*sche Krankheit« so, wie es *Sternberg* zuerst präzisiert hat, als eine eigenartige Form der Tuberkulose des lymphatischen Apparates hinzustellen. Ich möchte vielmehr glauben, daß es sich bei der »*Hodgkin*schen Krankheit« um eine andersartige, eigenartige chronische Infektionserkrankung handelt. Die pathologischen Veränderungen in den Lymphdrüsen und sonstigen Organen können nicht als einfache Hyperplasien angesehen werden, sie sind auch keine eigentlichen Neoplasmen, wiewohl sie durch das Vorkommen von »Metastasen« mit denselben eine gewisse Ähnlichkeit haben und z. B. von *Virchow* geradezu Lymphosarkom genannt wurden; sie machen vielmehr den Eindruck eines chronischen Entzündungsprozesses, durch irgendein infektiöses Agens oder ein von pathogenen Mikroorganismen produziertes Toxin veranlaßt.

Gewiß hat die »*Hodgkin*sche Krankheit« äußere Beziehungen, i. e. eine klinische und anatomische Ähnlichkeit zu einer ganzen Reihe von anderen Erkrankungen, bei denen es sich auch um Lymphdrüsenvergrößerung und Knotenformation in verschiedenen Organen handelt, so zur Tuberkulose, zur Syphilis, zur Leukämie, zur lymphatischen Pseudoleukämie *(Cohnheim),* zur Lymphosarkomatose *(Kundrat)* und zu den wahren Neoplasmen des lymphatischen Apparates. Im Wesen unterscheidet sie sich aber von allen diesen Erkrankungen, und erscheint es daher durchaus zweckmäßig, sie durch einen eigenen Namen abzugrenzen. Weitere Forschungen müssen allerdings erst die Natur des dabei sich abspielenden chronischen Entzündungsprozesses feststellen.

* * *

Wie es scheint, kann die »*Hodgkin*sche Krankheit«, welche in ihrem anatomischen Verhalten, wie schon hervorgehoben wurde, eine gewisse Ähnlichkeit mit eigentlichen Neoplasmen besitzt, unter Umständen geradezu in Sarkom übergehen. Ich spreche diese Annahme aus auf Grund zweier Fälle, welche ich in dem mir zugewiesenen



Material aufzufinden Gelegenheit hatte. Es seien diese Fälle mit *A* und *B* bezeichnet.

Fall *A*.

Die 32jährige Patientin, eine Webersgattin, trat am 7. November 1901 in die Klinik des Herrn Obersanitätsrates Prof. Dr. *R. v. Jaksch*, dessen Güte ich die Krankengeschichte dieses Falles verdanke, ein. Sie war angeblich früher stets gesund gewesen. Ihre Erkrankung begann erst im Frühjahr 1901 mit starkem, über den ganzen Körper verbreitetem Hautjucken. Kurz darauf bildete sich eine »Beule« an der Brust und etwas später eine Anschwellung des Unterleibes. Sechs Wochen vor dem Spitalseintritte erschienen weitere sich rasch vergrößernde Geschwülste am Halse und im Gesichte; dazu kamen später Ödeme an den Händen sowie starke Atemnot. Seit Beginn der Erkrankung bemerkte Patientin einen starken Haarausfall. Die Menses waren stets regelmäßig gewesen. Patientin hatte fünfmal geboren. Zwei Kinder waren an Kinderkrankheiten gestorben. Drei Kinder waren zur Zeit des Spitalseintrittes gesund, ebenso der Mann, der Vater und fünf Geschwister der Patientin.

Dem bei dem Spitalseintritte aufgenommenen Status praesens entnehme ich folgendes: Patientin nimmt erhöhte Rückenlage ein. Sie ist klein, von mittelkräftiger Muskulatur und ebensolchem Knochenbau, mit gut entwickeltem Panniculus adiposus. Die Haut ist auffallend blaß, von normalem Feuchtigkeitsgehalt, ihre Temperatur dem Gefühle nach nicht erhöht. Über die ganze Oberfläche zerstreut, am ausgedehntesten und zahlreichsten in der Brusthaut, finden sich oberflächliche, mit rotbraunen Borken bedeckte superfizielle Substanzverluste, streifenförmige Rötungen und kleine, blasse Narben. Die Haut der Arme, und besonders der Mammae, ist prall gespannt. Ebenso bestehen starke Ödeme in den unteren Rumpfpartien, während die unteren Extremitäten nur mäßig ödematös sind. Die Ödeme, besonders der Fußrücken, sind sehr resistent. Haupthaar sehr schütter. Der weiche Gaumen und der Rachen sind etwas stärker gerötet. Die rechte Halsseite ist auffallend verbreitert. Diese Verbreiterung ist bedingt durch zahlreiche kugelige oder ellipsoide Lymphdrüsentumoren von Bohnen- bis Gänseeigröße. Dieselben nach oben über den Unterkieferrand bis zur Höhe des Tragus, nach hinten bis drei Finger breit von der Reihe der Dornfortsätze zu verfolgen, nach unten setzen sie sich unterhalb der Klavikula in die Tiefe fort. Durch eine schräg nach unten und vorn verlaufende Furche sind die Tumoren in eine obere und untere Gruppe geteilt. Links finden sich ebenfalls zahlreiche, aber bedeutend kleinere Geschwülste von etwas härterer Konsistenz, längs des Sternokleido-



mastoideus in Reihen angeordnet. Fluktuation oder Verwachsung mit der Haut oder mit dem Unterkiefer lassen sich nicht nachweisen. Diese Geschwülste sind schmerzlos. Auch in beiden Achselhöhlen, besonders links, mehrere Geschwülste von gleicher Beschaffenheit wie die des Halses zu tasten. Die Atmung ist vorwiegend abdominal, von erhöhter Frequenz (48), das Exspirium etwas verlängert. Der Herzspitzenstoß ist als schwache Erschütterung im sechsten linken Interkostalraum tastbar. Der Puls ist klein, sehr frequent, rhythmisch. Die Herzdämpfung kann man wegen des Ödems der Brustwand nicht abgrenzen. Die Perkussion der Lungen ergibt links vorn bis zum dritten Interkostalraum hellen, vollen Schall. Von da an besteht eine nach unten an Intensität zunehmende Verkürzung des Schalles; in der mittleren Axillarlinie normaler Schall bis zum unteren Rande der achten Rippe. Rechts ist vorn bis zum dritten Interkostalraum vollständig leerer Schall, wobei die starke Resistenz auffällt, weiter abwärts eine Schallverkürzung, welche in die Leberdämpfung übergeht. Die Auskultation ergibt vorn links vesikuläres Atmen mit rauhem Inspirium und einzelne Rasselgeräusche. Rechts hört man bis zum dritten Interkostalraum leiseres, tracheales Atmen. Im Bereiche der ödematösen Brustwandpartien ist das Atmungsgeräusch beiderseits stark abgeschwächt. Bei der Perkussion ist hinten links sonorer Schall bis zum zwölften Brustwirbeldorn zu hören, rechts bis zur Spina scapulae leerer, von da an verkürzter Schall. In der hinteren Axillarlinie ist der Schall im sechsten bis achten Interkostalraum rechts nahezu leer. Bei der Auskultation hört man hinten links oben vesikuläres Atmen mit zahlreichen Rasselgeräuschen, in den unteren Partien normales Atmen, rechts sehr verschärftes Inspirium, in der Höhe des sechsten Brustwirbeldornes in der Skapularlinie leises Pfeifen, an der obenerwähnten Stelle in der hinteren Axillarlinie zeitweise Reibegeräusche. Das Abdomen im Thoraxniveau nirgends druckschmerzhaft. Der untere Leberrand verläuft vom zehnten rechten gegen den neunten linken Rippenknorpel. Die Milz ist nicht tastbar. Freie Flüssigkeit ist nicht nachweisbar. Die Drüsen in inguine sind nicht vergrößert. Im Harne keine abnormen Bestandteile.

Die wiederholt vorgenommenen Blutzählungen ergaben zwischen 4,100.000 und 4,390.000 rote, zwischen 24.000 und 21.000 weiße Blutkörperchen, ferner einen Hämoglobingehalt von 6·72 und 7·42 *g*. Im nativen Blutpräparate waren die roten Blutkörperchen ziemlich stark abgeblaßt, zeigten Neigung zur Geldrollenbildung und mäßige Poikilocytose. Die weißen erschienen stark vermehrt. Es fanden sich reichliche Blutplättchen. Im gefärbten Präparate sah man geringe Poikilo-



cytose. Die Vermehrung der Leukocyten betraf nur die polynukleären neutrophilen. Es wurden erhoben 93·5% polynukleäre neutrophile, 0·3% polynukleäre eosinophile Leukocyten und von den mononukleären 5·1% Lymphocyten und 1·1% Übergangsformen. Auch hier waren reichliche Blutplättchen zu sehen. Kernhaltige rote Blutkörperchen wurden nicht gefunden.

Die Patientin wurde mit Arsenik und Sauerstoffinhalationen behandelt. Unter zunehmenden Ödemen und Dyspnoe starb aber die Kranke am 18. November 1901. Fieber hatte nur in den ersten zwei Tagen des Spitalsaufenthaltes bestanden, und zwar in mäßigem Grade (bis 38·4° C).

Die klinische Diagnose lautete: Lymphoma malignum cum metastasibus pulmonis et pleurae lateris dextri (?).

Die 25 Stunden nach dem Tode vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Der Körper 157 *cm* lang, ziemlich kräftig gebaut, mit mittelstarker Muskulatur und einer mittleren Menge von Pannikulus. Im Gesichte, am Halse, am Thorax und an den oberen Extremitäten starkes, derbes Ödem, ebenso am äußeren Genitale. An den unteren Extremitäten nur geringes Ödem. Die allgemeine Decke blaß, mit ganz blassen Hypostasen rückwärts. Überall in der Haut reichliche, rundliche und streifenförmige, auf Kratzeffekte zu beziehende Exkoriationen. Haar blond. Die Pupillen ziemlich enge, gleich. Am Halse rechts und links durch die ödematöse Haut bis auf Walnußgröße vergrößerte Lymphdrüsen zu tasten. Der Thorax von gewöhnlichen Dimensionen. Fast das ganze Sternum eingenommen von einer höckerigen, ziemlich derben, geschwulstartigen Masse, welche als mannsfaustgroße Vorwölbung protuberiert. Die Haut darüber faltbar. Die Brustdrüsen von mittlerer Größe. Unterleib mäßig ausgedehnt, fluktuierend, an ihm reichliche Striae wahrzunehmen. Die weichen Schädeldecken blaß, der Schädel 51 *cm* im Horizontalumfang messend, etwas dicker. In den Sinus der harten Hirnhaut flüssiges, dunkles Blut. Die inneren Meningen zart, sowie das Gehirn von mittlerem Blutgehalte, feuchter. Das Zwerchfell rechts und links sehr tief stehend, fast in der Höhe des Rippenbogens. Die Schilddrüse deutlich größer, kolloidhaltig. In der Luftröhre spärlicher Schleim. Ihre Schleimhaut blaß, die des Larynx und Pharynx deutlich gerötet und dabei ödematös. Die Tonsillen von gewöhnlicher Größe. Die Lymphdrüsen am Halse fast durchwegs verkäst, stellenweise auch erweicht. Die linke Lunge stellenweise adhärent, in ihrer Pleurahöhle 300 cm^3 klaren Serums. Das Parenchym der linken Lunge ziemlich blaß und ödematös. Die rechte Lunge allenthalben sehr fest angewachsen, und zwar in ihrer hinteren Hälfte durch derbes Binde-



gewebe, in ihrer vorderen Hälfte durch eine bis mehrere Zentimeter dicke, ungemein harte, stellenweise Verkäsung zeigende, weißliche Masse. Diese Masse dringt auch vor in das Cavum pericardii, indem sie das Pericardium parietale an zahlreichen Stellen durchwuchert. Im Mediastinum, die Form des Thymus imitierend, eine fast mannsfaustgroße, harte Masse, welche mit der genannten pleuralen Wucherung und der das Sternum substituierenden geschwulstartigen Masse kontinuierlich zusammenhängt und wie die Masse an Stelle des Sternums auf dem Durchschnitte zentral ziemlich ausgedehnte Verkäsung erkennen läßt und in die Vena anonyma sinistra sowie in das obere Ende der Vena cava superior heineingewuchert ist. Die daneben gelegenen Lymphdrüsen des Mediastinums sowie überhaupt alle Lymphdrüsen des Mediastinums bis auf Walnußgröße vergrößert, sehr derb, auf dem Durchschnitte weiß, teilweise auch käsig. Im Cavum pericardii 150 cm^3 klaren Serums. Das Herz von gewöhnlicher Beschaffenheit; ebenso die großen Gefäßstämme. Die rechte Lunge in ihrer vorderen Hälfte ganz eingenommen von bis $^1/_2$ cm^3 großen, weißlichen, ziemlich derben, zum Teil erweichten Herden. In der Spitze durch das Zusammenfließen solcher kleiner Erweichungshöhlen einzelne haselnußgroße Kavernen gebildet. Die übrige rechte Lunge ziemlich blutreich und ödematös, blaß. In der Bauchhöhle etwa $^1/_2$ *l* klaren Serums. Die Leber ziemlich blutreich, in ihrer Blase zähe Galle. Die Milz nicht vergrößert. Auch die Nieren blaß. Die Harnblase ganz zusammengezogen. Die Vagina glatt, der Uterus derb. Die Adnexe nicht pathologisch verändert. Im Magen, mit Speiseresten gemengt, wässerig-schleimige Flüssigkeit; seine Schleimhaut blaß. Das Pankreas sehr weich, von schmutziggrauer Farbe. Seine Durchschnittszeichnung verwischt. Im Dünn- und Dickdarm gallig gefärbte, chymöse, respektive fäkulente Massen, seine Schleimhaut nicht weiter verändert, ebensowenig die mesenterialen Drüsen. In der Nähe des Magens einige Lymphdrüsen bis auf Walnußgröße intumesziert und verkäst. Im rechten Os femoris, welches der Länge nach durchsägt wurde, im Marke mehrere bis bohnengroße, weißlichgraue Stellen, welche fettreicher sind als die Umgebung.

In den käsig erweichten Stellen der geschwulstartigen Masse an Stelle des Sternums bei der Untersuchung von der Sektion weg keine Aktinomycesdrusen und keine Tuberkelbazillen sowie auch keine *Gram*-beständigen Bakterien nachzuweisen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete danach: Sarcoma mediastini (glandulae thymicae) progrediens ad sternum, pleuram dextrum, pulmonem dextrum et pericardium et penetrans in

venam anonymam sinistram. Sarcoma secundarium glandularum lymphaticarum colli, mediastini, axillarum et regionis ventriculi. Hydrops universalis. Excoriationes multiplices cutis.

Von der Leiche weg wurden zwei Meerschweinchen und ein Kaninchen geimpft. Dem ersten Meerschweinchen wurde eine Aufschwemmung zerquetschten Gewebes von der weißlichen Masse aus dem vorderen Rande der rechten Lunge in die Bauchhöhle eingespritzt. Das Tier, welches bei der Impfung 340 *g* wog, magerte trotz reichlichen Futters allmählich ab und starb am 21. Dezember 1901 bei einem Gewichte von 160 *g*. Die Sektion ergab nur den Befund eines universellen Marasmus. Das zweite Meerschweinchen, welches mit der gleichen Masse an dem linken Oberschenkel subkutan geimpft wurde, bekam nach fünf Tagen eine leichte Schwellung der linksseitigen inguinalen Lymphdrüsen und ging nach einem Monate an demselben Marasmus wie das erste zugrunde. Sein Köpergewicht, welches bei der Impfung 420 *g* betrug, nahm bis auf 240 *g* ab. Das dritte Experiment wurde mit einem 980 *g* schweren Kaninchen gemacht, welches mit einer kleinsten Menge derselben Gewebsmasse wie die Meerschweinchen in das rechte Auge geimpft wurde. Nach fünf Tagen war die eingebrachte Masse an die Iris angewachsen und es bestand eine leichte Trübung der Kornea. Da sich diese Veränderungen am rechten Auge nicht weiter entwickelten, im Gegenteile das eingeimpfte Gewebspartikelchen schwand und die Kornea sich wieder aufhellte und weiter das Tier bei allmählicher Zunahme seines Körpergewichtes keinerlei krankhafte Erscheinungen zeigte, wurde es nach zwei Monaten aus der Beobachtung entlassen.

Behufs mikroskopischer Untersuchung werden verschiedene Stücke von dem Tumor mediastini, mehrere vergrößerte Lymphdrüsen des Halses, des Mediastinums und der Magengegend, ferner Knochenmark des rechten Os femoris zuerst in Formol und dann in Alkohol gehärtet; ebenso wurden die ganzen Eingeweide der Versuchstiere konserviert.

Die Schnitte vom Tumor mediastini zeigen im allgemeinen ein lymphoides Gewebe mit vielen eingestreuten, großen, mehrkernigen und zum Teil vielkernigen Zellen, deren Kerne ziemlich groß, kugelförmig, dunkelgefärbt und nicht randständig sind; ferner besteht eine mächtige Entwicklung faserigen Bindegewebes, dessen Züge das Gewebe in Form von Septen zerteilen. Von diesen dichten, breiten Bindegewebsbalken gehen hier und dort feinere Streifen oft in paralleler Anordnung in das lymphoide Gewebe hinein. In diesen Streifen kann man oft noch deutlich spindelförmige Zellen erkennen. Mitunter



erscheint das Bindegewebe der Septen mehr locker und sehr gefäßreich, während es an anderen Stellen eine dichte, fibröse Beschaffenheit annimmt. In Schnitten einzelner Stücke sieht man ausgedehnte Nekrose mit Fettdegeneration und Cholestearinkrystallendeposition. Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen und sonstige Mikroorganismen ergab ein negatives Resultat.

In den Lymphdrüsen sieht man im großen und ganzen dasselbe Bild wie in dem Tumor mediastini. Auch hier fallen die gewaltige Zunahme des Bindegewebes und viele große, mehrkernige, zum Teile vielkernige Zellen auf. Nur in der Peripherie sind noch hie und da Reste der Lymphfollikel zu finden. Die Kapsel ist überall ziemlich stark verdickt und nicht durchbrochen. Auch hier wurden keine säurefesten Bazillen gefunden.

Schnitte, welche den vom Tumor durchsetzten Lungenpartien entnommen wurden, zeigen ein durch mächtige Bindegewebssepten alveolär geteiltes Gewebe, welches aus lymphatischen und reichlich eingestreuten großen, mehrkernigen und zum Teil vielkernigen Zellen besteht. Daneben finden sich auch stellenweise Lungenalveolen und Bronchialäste mit eiterigem Exsudate und aufgequollenen, desquamierten Epithelien gefüllt, so daß hier kleine pneumonische Herde dargestellt werden. Auch hier sind weder Tuberkelknötchen noch Tuberkelbazillen zu konstatieren.

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes ergibt außer stellenweise größerem Fettgehalte nichts Besonderes. Tuberkelbazillen und sonstige Bakterien sind nicht nachweisbar.

Von den Organen der beiden ersten Versuchstiere wurden Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas und mehrere Lymphdrüsen der mikroskopischen Untersuchung unterzogen; dieselbe ergab aber keine auf Tuberkulose hinweisenden und auch keine sonstigen pathologischen Veränderungen.

Fall *B*.

Die Patientin, eine 48jährige, verheiratete Taglöhnerin, trat am 12. Juni 1901 in die Klinik des Herrn Prof. Dr. *Wölfler* ein, dessen Güte ich die Krankengeschichte dieses Falles verdanke. Sie war früher stets gesund gewesen, nur kurze Zeit vor dem Eintritte machte sie einen leichten Gelenksrheumatismus durch. Etwa ein Jahr vor der Aufnahme entstand spontan an der rechten Halsseite eine kleine derbe Geschwulst, die immer mehr wuchs. Bald bildeten sich in der Umgebung andere kleinere und größere Tumoren. Die Patientin



klagte hauptsächlich über Schlingbeschwerden und Atemnot beim Steigen. Ihre Eltern starben in hohem Alter.

Dem Status praesens entnehme ich: Die Patientin mittelgroß, schlecht genährt. Die Temperatur beträgt 37·5° C. An der rechten Halsseite besteht ein derber, mannskopfgroßer Tumor, der an der Oberfläche exulzeriert ist. In seiner Umgebung befinden sich bis gegen die rechte Schulter und die rechte Axilla reichend noch mehrere solche Geschwülste, ebenso in der linken Fossa supraclavicularis. Alle diese Tumoren sind mit der Haut verwachsen. Die rechte obere Extremität ist stark ödematös geschwollen. Der Puls ist klein, kaum fühlbar, 120. Im Harn ist kein Eiweiß vorhanden.

Die Patientin kollabierte immer mehr. Es traten spontan aus einer Hautvene über den Tumoren auf der rechten Schulter eine Blutung auf, welche durch Kompressionsverband gestillt wurde. Doch erholte sich die Patientin nicht mehr und starb am 15. Juni 1901. 9 Uhr p. m.

Die klinische Diagnose wurde gestellt auf Lymphosarcomata colli.

Die Sektion wurde am folgenden Tage, zehn Stunden nach dem Tode, ausgeführt und folgendes Sektionsprotokoll erhoben.

Der Körper, 162 *cm* lang, von mittelkräftigem Knochenbau, schwacher Muskulatur und sehr geringem Panniculus adiposus. Die allgemeine Decke blaß, mit blassen Hypostasen an der Rückseite. Das Haar hellbraun. Die Pupillen mittelweit, gleich. Die sichtbaren Schleimhäute blaß. Auf der rechten Halsseite von der Ohrgegend entlang dem Unterkiefer nach vorne, bis zum Sternum und der Klavikula nach unten, bis zum Akromion nach der Seite zu, und beinahe zur hinteren Mittellinie reichend eine höckerige, fast mannskopfgroße Geschwulst, die auch über ihren kleineren Höckern mit unverschieblicher Haut bedeckt ist. Über den größeren ist die Haut exulzeriert und jauchig zerfallen. Von diesem Tumor ein Fortsatz von etwa Kindsarmdicke, kravattenartig nach links in die Fossa supraclavicularis sinistra reichend. Die linke Mamma sehr klein, schlaff. Die rechte Mamma gänseeigroß, hart und auf dem Durchschnitte fibrös. Thorax flach. Abdomen nicht vorgetrieben. Die vordere Wand der Vagina aus der etwas erweiterten Vulva prolabiert. Die ganze rechte obere Extremität stark ödematös. Die weichen Schädeldecken blaß. Der Schädel 52 *cm* im Horizontalumfang messend, von entsprechender Wanddicke. Die Dura mater wenig gespannt. Die inneren Meningen zart, sehr anämisch. Das Gehirn sehr blaß, etwas ödematös. Die basalen Gefäße zart. Das Zwerchfell beiderseits zur fünften Rippe reichend.



Die rechte aryepiglottische Falte stark ödematös. Die ganze rechte Halsseite eingenommen von markweichen, zum Teile nekrotischen, käsig zerfallenen Massen, die die Halsorgane allseitig einmauern und auch einzelne Muskeln durchdringen. Die Schilddrüse klein, blaß. Die Schleimhaut des Larynx sehr anämisch, desgleichen die des Pharynx. Beide Lungen adhärent, substanzarm, blaß, stark durchfeuchtet. Das Herz dem Perikard fest adhärent, sein Fleisch blaß, Klappen zart, nur die Zipfel der Mitralis etwas verdickt und mit kleinen, blumenkohlartigen, weichen Exkreszenzen versehen. Trachea und Ösophagus ohne pathologische Veränderungen. Die Vena anonyma dextra und deren Verzweigungen mit Drüsen, die von derselben Gewebsmasse wie die große Geschwulst am Halse infiltriert sind, umgeben und komprimiert. Leber etwas größer, in ihrem linken Lappen ein scharf abgegrenzter, markweißer, zum Teil hämorrhagischer, walnußgroßer Knoten. Milz 25 *cm* lang, 12 *cm* breit, von zahlreichen, bis hühnereigroßen Knoten derselben Beschaffenheit (käsig zerfallen) durchsetzt. Die Nieren normal groß, ihre Kapsel etwas fester anhaftend, ihre Rinde verschmälert, blaß. Der harnleitende Apparat ohne pathologische Veränderung. Ebenso der Genitalapparat. Im Darme nichts Pathologisches. Auf dem Peritoneum zahlreiche, etwa erbsengroße Knoten sitzend, die auf dem Durchschnitte markweiß erscheinen. Die mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert, von derselben Gewebsmasse eingenommen. Pankreas normal. In den Nebennieren je ein haselnußgroßer Herd der genannten Gewebsmasse sitzend. Im Sternum und im rechten Oberschenkelknochen zeigt sich nach dem Aufsägen normale Beschaffenheit des Knochenmarkes.

Mikroskopisch ergaben sich an Ausstrichpräparaten von den Knoten der Milz, der Leber und den Halslymphdrüsen, die mit *Ehrlichs* Triazid gefärbt wurden, zahreiche einkernige, großkernige Zellen, von denen einzelne neutrophile Granula einschlossen. Zellen mit acidophilen Granula wurden nicht gefunden.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete danach: Sarcoma glandularum lymphaticarum colli, lienis, hepatis, glandularum suprarenalium, peritonei et glandularum lymphaticarum mesaraicarum. Oedema brachii dextri et ligamenti aryepiglottici dextri. Morbus Brighti chronicus. Pleuritis bilateralis et pericarditis adhaesiva. Endocarditis recens ad valvulam bicuspidalem. Anaemia et Marasmus.

Es wurden in diesem Falle Stücke aus der Milz, den erkrankten Lymphdrüsen sowie der Leber entnommen und der mikroskopischen Untersuchung unterzogen.



Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz zeigt sich zunächst ziemlich bedeutende Kapselverdickung. Auch im erhaltenen Milzgewebe besteht höhergradige Zunahme des Bindegewebes, dessen Bündel mit den von der Kapsel ausgehenden Balken im Zusammenhang stehen. Die Reste der Milzpulpa sind hyperämisch und hie und da sind unscharf begrenzte Follikel zu sehen. Die zahlreichen Knoten bestehen aus lymphoidem Gewebe, in welches auch größere Zellen und viele sehr große, mehrkernige Zellen eingestreut sind. Die letzteren besitzen meist intensiv gefärbte Kerne. Durch ein zartes Retikulum erhalten die Knoten einen alveolären Bau. An einzelnen Stellen finden sich nekrotische Partien.

Ein beinahe gleiches histologisches Bild bieten die Lymphdrüsen dar. Die zahlreichen Knoten der Aftermasse sind zusammengesetzt aus einem Gewebe, dessen Zellen diejenigen der noch erhaltenen Partien an Größe übertreffen. Die oben beschriebenen mehrkernigen, großen Zellen sind hier ebenfalls häufig. Normales Lymphdrüsengewebe ist sehr spärlich und von reichlicherem Bindegewebe durchsetzt. Größtenteils ist es auf die Randpartien beschränkt. In den Knoten selbst finden sich zahlreiche, teils frischere, teils ältere Hämorrhagien sowie stellenweise homogen aussehende, nekrotische Partien.

Die den Knoten der Leber zusammensetzenden Herde, welche eine sehr verschiedene Größe besitzen, bestehen aus etwas kleineren Rundzellen als die Aftermasse in den Lymphdrüsen. Der feinalveoläre Bau ist an denselben gut zu erkennen. Ihre Begrenzung ist meist scharf, ab und zu auch sehr undeutlich. Häufig sind auch hier die mehrkernigen, größeren Zellen. Das die Herde umgebende Leberparenchym ist atrophisch. Außerdem ist noch mäßige Kapselverdickung sowie leichte Steatose zu erkennen.

Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen in allen geschnittenen Organen ergab durchaus ein negatives Resultat.

Diese beiden hier geschilderten Fälle sind zweifellos von exquisit neoplastischem Charakter. In dem Falle *A* war das Neoplasma der Thymus, in dem Falle *B* das Neoplasma der rechtsseitigen Halslymphdrüsen das Zentrum der gesamten Erkrankung des Organismus gewesen. Das Neoplasma hatte in beiden Fällen in benachbarte Organe übergegriffen und zahlreiche sekundäre Neubildungen hervorgerufen. Es unterschieden sich dadurch diese Fälle sehr wesentlich von den früher mitgeteilten Fällen von »*Hodgkin*scher Krankheit«, und doch war der histologische Befund dem bei der *Hodgkin*schen Krankheit ungemein ähnlich. Hier wie dort fand sich ein lymphoides



Gewebe, in welches auch größere, zum Teil mit vielen großen, nicht randständigen, gut tingierbaren Kernen versehene Zellen eingestreut waren, und im Falle *A* war auch die Menge des faserigen Bindegewebes eine recht reichliche, so daß von einzelnen Stellen des Falles *A* entnommene Schnitte ganz wohl mit Schnitten von den Fällen von »*Hodgkin*scher Krankheit« hätten verwechselt werden können. Doch aber trat bei den letztbeschriebenen beiden Fällen der viel größere Zellenreichtum im allgemeinen sehr deutlich hervor und gewannen die Fälle eben dadurch auch die histologischen Eigenschaften eines Sarkoms.

Ich stelle mir vor, daß die beiden Fälle *A* und *B* vielleicht als Fälle von »*Hodgkin*scher Krankheit« begonnen hatten, dann aber einen neoplastischen Charakter angenommen hatten, id est zu Sarkom geworden waren.



(Aus dem hygienischen Institute der Universität Wien.)

Pathologisch-histologische Untersuchungen über die nach Injektion von Rauschbrandbazillen und Rauschbrandgift im Tierkörper auftretenden Veränderungen.

Von

Dr. Paul Dömény.

(Hierzu Tafel XV—XVII.)

Durch das Entgegenkommen der Herren Professor *Schattenfroh* und Dozent Dr. *Grassberger* wurde ich in die Lage versetzt, das reiche Material von Tierversuchen, das ihren Studien über Buttersäuregärung zugrunde lag, histologisch untersuchen zu können. Auch das Material von Tieren, die zu Versuchen mit Rauschbrandtoxin gedient hatten, stand zur Verfügung. An dieser Stelle sage ich beiden Herren hierfür sowohl als auch für die wichtigen Ratschläge, mit denen sie diese Arbeit förderten, meinen Dank.

Wenn wir die Beschreibungen über die Erreger der Gasphlegmone miteinander vergleichen, so finden wir, daß die Tendenz, einen spezifischen Erreger klassifikatorisch festzulegen, abnimmt. *Eugen Fraenkel*[1]) hat, wie er in zwei größeren Arbeiten aus dem Jahre 1893 ausführt, das Bacterium phlegmones emphysematosae in vier Fällen reingezüchtet und es als spezifischen Erreger der Gasphlegmone angesprochen. Damals hat *Fraenkel* die Möglichkeit, daß Gasphlegmone durch andere Erreger (Bact. coli) eventuell entstehen könnte, noch offen gelassen. Auf einem anderen Standpunkte steht er in dem in den Jahresberichten von *Lubarsch-Ostertag*[2]) erschienenen Referat. Er erkennt weder die für die Tiere nicht pathogenen Stämme *Albrechts* als wirkliche Gasphlegmoneerreger an, noch stimmt er der *Grassberger-Schattenfroh*schen Anschauung über die Einreihung der Gasphlegmoneerreger in die Gruppe der Buttersäurebazillen zu. *Hitschmann* und *Lindenthal*[3]) haben dann eine sorgfältige Be-

[1]) *E. Fraenkel*, Über die Ätiologie der Gasphlegmonen. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XIII, S. 13. — *E. Fraenkel*, Über Gasphlegmonen. Hamburg und Leipzig 1893.

[2]) Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie von *Lubarsch-Ostertag*. 1904.

[3]) *Hitschmann* und *Lindenthal*, Sitzungsberichte der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. 1899.



schreibung der Pathologie des Prozesses gegeben. Sie fanden in ihren Fällen einen unbeweglichen anaeroben Erreger. In einer kurzen Mitteilung gaben *Grassberger* und *Schattenfroh*[1]) der Ansicht Ausdruck, daß sowohl der von *E. Fraenkel* als auch der von *Hitschmann* und *Lindenthal* beschriebene Bazillus eine pathogene Varietät des Granulobacillus saccharobutyricus immobilis liquefaciens sein dürfte.

Der Einwurf *Lindenthals* in einer Diskussion[2]), die mangelnde Pathogenität der *Grassberger-Schattenfroh*schen Stämme betreffend, führt uns auf die treffliche Arbeit von *Albrecht*[3]), welcher in dem größten Teile seiner Fälle die Tierpathogenität seiner Stämme vermißte. Nach seiner Ansicht kann die Tierpathogenität wegen der komplizierten, dabei in Betracht kommenden Nebenumstände am wenigsten zur Diagnose und eventuellen Klassifikation herangezogen werden. Er sagt: »Die Pathogenität der untersuchten (seiner) Stämme war eine verschiedene, doch ist es nie gelungen, mit Reinkulturen ein Meerschweinchen oder Kaninchen zu töten. Ich glaube aber, daß gerade bei den Anaeroben die größte Vorsicht geboten ist, Unterschiede der Tierpathogenität differentialdiagnostisch zu verwerten.« Zur Zeit, als *Albrecht* seine Untersuchungen abschloß, waren bereits die Buttersäurebazillen wohl studiert, und die in seiner Arbeit enthaltene Tabelle zeigt, daß Gasbranderreger sowohl der Gruppe der beweglichen als auch der unbeweglichen Buttersäurebazillen angehören können. Damit ist der Versuch, ein spezifisches Bakterium als ausschließlichen Erreger dieser Krankheitsprozesse hinzustellen, wohl endgültig als gescheitert anzusehen.

Wenden wir uns nun der Arbeit von *Ghon* und *Sachs*, unseres Wissens der neuesten auf diesem Gebiete, zu.

Die Autoren gingen vom Studium eines Falles aus, wo sich nach Perforation eines Karzinoms der Ileocökalklappe Perityphlitis, weiter Peritonitis und Gasbrand entwickelt hatten. Der reingezüchtete Erreger wurde zu Tierversuchen verwendet, und es wurden die dabei auftretenden Veränderungen vom bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Standpunkt studiert. Ihre Schlußfolgerungen gipfeln in folgenden Worten: ».... Daß der in unserem Falle in Reinkultur nachgewiesene Erreger mit jenen Bazillenformen nichts zu tun hat, welche in den letzten Jahren als die häufigste Ursache der als ,Gas-

[1]) *Grassberger* und *Schattenfroh*, Münchener medizinische Wochenschrift. 1900, Nr. 50.

[2]) Protokoll der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wiener klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 48.

[3]) *Albrecht*, Langenbecks Archiv. Bd. LXVII.



brand' bezeichneten Infektion beschrieben wurden, ist zweifellos; denn diese einheitlich gut charakterisierte anaerobe Bakterienart, welche verschiedene Namen führt, stellt ein unbewegliches, plumpes Stäbchen dar, welches für gewöhnlich nicht versport, bildet auf anaeroben Platten typische Oberflächenkolonien, bringt Milch in charakteristischer Weise unter stürmischer Gasbildung zur Gerinnung, ist für Kaninchen nicht pathogen, während es bei Meerschweinchen gewöhnlich einen rasch zum Tode führenden Krankheitsprozeß erzeugt, welcher dem beim Menschen beobachteten gleicht. Demgegenüber ist der in unserem Falle beobachtete Bazillus ein bewegliches Stäbchen, welches schon unter gewöhnlichen Bedingungen Sporen bildet und sich durch seine oben beschriebenen Wachstumseigentümlichkeiten in der Milch und in den Oberflächenkolonien auf der Agarplatte, durch seine Pathogenität für Kaninchen und durch seine pathogene Wirkung für den Meerschweinchenorganismus sofort und mit voller Sicherheit von der erwähnten unbeweglichen Art unterscheiden läßt ..... Obwohl wir aus diesem Grunde den in unserem Falle gefundenen Bazillus nicht ohne weiteres mit einer der schon beschriebenen Bakterienarten identifizieren können, halten wir es nicht für wahrscheinlich, daß wir es mit einer völlig neuen Art zu tun haben. In vieler Beziehung stimmt unser Bazillus mit jenem Bazillentypus überein, welcher in der Literatur als Bazillus des malignen Ödems bekannt ist ...«

Im folgenden soll ein Fall betrachtet werden, der einem von *Grassberger* und *Schattenfroh* angestellten Experimente entstammt. Ein Kuhkalb wurde mit der Reinkultur eines Stammes »Ödembazillus II« infiziert, welcher aus der Kolikflüssigkeit eines Pferdes bei anaerober Züchtung gewonnen worden war. Das Tier, dessen Organe bei der Sektion einen auffallenden Geruch nach fuselhaltigem Branntwein darboten, hatte ausgedehnte Schaumorgane. Besonders hervorgehoben sei das Aussehen der Muskulatur; in ihr waren umschriebene Partien in eine schwarzbraune, wie verkohlt aussehende Masse umgewandelt. (Hier sei erwähnt, daß *Gutzeit*[1]) das Vorkommen solcher Muskelpartien bei Infektionen mit Ödembazillen negiert, ja es sogar differentialdiagnostisch für die Befunde beim Rauschbrand verwerten will.)

Der histologische Befund war folgender: Der Querschnitt der einzelnen Muskelfasern erscheint in unregelmäßiger Weise zerklüftet; auch am Längsschnitt erscheint diese Zerklüftung ausgesprochen. Neben großen

[1]) *Gutzeit*, Referat im Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. 1903, Bd. XXXIV, Nr. 4.

Ghon und *Sachs*, Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. 1903, Bd. XXXIV, Nr. 4.



Partien, die einen vollkommenen Zerfall zeigen — das Gewebe ist diffus mit Eosin gefärbt, seine Kerne sind mit Hämatoxylin nicht nachweisbar — finden sich Partien, die ein intaktes histologisches Bild zeigen.[1]) Doch zeigen auch einzelne dieser Partien bei der Betrachtung mit Immersion feinen, körnigen Zerfall der Primitivelemente. Die bindegewebigen Interstitien der Muskelmasse sind oft auf das Doppelte und Dreifache der Norm verbreitert, von Lücken durchbrochen, ihre Blutgefäße sind strotzend gefüllt. An Muskelbündelquerschnitten sieht man die Verteilung der den leeren Gasblasen entsprechenden Räume. Sie sind an Größe etwa einem Muskelprimitivbündel gleich und schieben sich zwischen größere und kleinere Bündel so ein, daß ein charakteristisches Maschenwerk entsteht. An den Rändern dieser Lücken und auch in ihr Lumen vorragend erkennt man feinste Bindegewebsfasern. Innerhalb der Gasblasen sind Reste von Flüssigkeit in der Form fädig-netziger Gerinnsel nicht erkennbar. Schon mit freiem Auge zeigen Schnitte durch Leber und Niere das charakteristische Bild der Schaumorgane: Ein spongiöses Maschenwerk mit fast kreisrunden, regellos verteilten Lücken, deren größte etwa die Dimensionen einer Erbse erreicht. Die Leber zeigt unter dem Mikroskop kaum eine erkennbare Struktur, bloß die Bindegewebskerne der *Glisson*schen Kapsel und einzelner Gefäßscheiden nehmen noch Hämatoxylin an. In einzelnen Hohlräumen findet man wandständige, feinkörnige, mit Eosin intensiv sich färbende Gerinnsel. Die Gefäße enthalten durch leere Zwischenräume unterbrochene Blutsäulen (Gasbildung innerhalb derselben) (Tafel XVI, Fig. 2.).

Die Niere zeigt in der Rindensubstanz eine weniger starke Anhäufung von Gasblasen als in der Marksubstanz; die Maschenräume sind in der Rindensubstanz größer als in der Marksubstanz, wo sie gleichmäßig über die Schnittoberfläche verteilt erscheinen. Die Kernfärbbarkeit hat stark abgenommen. Weite Strecken der Nierensubstanz zeigen diffuse Färbung ohne jede erkennbare Struktur. Besonders in der Rindensubstanz ist auf weite Strecken kein intaktes Parenchym zu sehen. Dagegen sind die *Malpighi*schen Knäuel überall wohl erhalten. Sie liegen wie Sequester inmitten des zerstörten Gewebes. Von dem Gangsystem der Niere zeigen nur wenige Harnkanälchen ein intaktes Epithel.

Die in den Präparaten nachweisbaren Mikroorganismen sind Bakterien von etwa 3—5 μ Länge und 1 μ Breite. Die Gestalt ist andeutungsweise spindelförmig, mit abgerundeten Enden. Dieselben liegen im interstitiellen Gewebe, das Innere der *Malpighi*schen Körperchen, das der Harnkanälchen und die Blutgefäße sind fast vollkommen frei.

[1]) *Hitschmann* und *Lindenthal* beschreiben ähnliche Veränderungen.



An den Polen sind die Stäbchen intensiv gefärbt; die Sporen sind oval. Die Stäbchen nehmen die *Gram*-Färbung in der Art an, daß die Enden sich intensiv färben, während die Spore bloß einen blaßvioletten Ton zeigt (Tafel XVI, Fig. 1).

Die Verteilung der Bakterien stellt sich bei Untersuchung mit schwächerer Vergrößerung etwa so dar: Gleichmäßig verteilte, rhombisch begrenzte, dichte Gruppen erscheinen durch schmale Längszüge miteinander verbunden.

Ödem ist nicht vorhanden; bloß in den Lücken der Leber und auch des Muskels findet sich wenig feinkörnig geronnenes Exsudat, das sich nach *Gram* nicht färbt (keine Fibrinreaktion).

Im Muskel sind Mikroorganismen in merklich geringerer Menge vorhanden als in den parenchymatösen Organen. Sie bilden kleine, annähernd rund begrenzte Gruppen teils in der Muskelsubstanz selbst, teils im interstitiellen Gewebe. Die versporten, in der Niere so häufig anzutreffenden Formen sind hier in der Minderzahl. An ihrer Stelle werden die meisten Gruppen von dünnen, schlanken, verschieden langen, manchmal etwas winkelig geknickten Stäbchen gebildet. An einzelnen Stellen zeigen dieselben kleine Unterbrechungen, an anderen knopfförmige Verdickungen, sie sind *Gram*-positiv. Zahlreiche Doppelstäbchen sind in den Gruppen zu finden.

In der Leber bieten die Bakterien das gleiche Bild wie in der Niere, sie sind dort weniger zahlreich.

Die Gefäße zeigen nirgends erhebliche Veränderungen.

Es liegt hier ein Ödembazillus vor[1]), welcher nach Passage durch den Meerschweinchenkörper in der Rindermuskulatur das Bild des Rauschbrandes[2]), in den inneren Organen typische Schaumorgane hervorrief.

Der Stamm von *Ghon-Sachs*, den ich hier in Vergleich ziehen kann, nach *Grassberger-Schattenfroh* ein Ödembazillus, erzeugte im Menschen Gasphlegmone, welche entschieden mit entzündlichen Ver-

[1]) In bezug auf die Färbung der Bakterien im Schnitt ist zu bemerken, daß sich dieselben nach folgender Methode recht distinkt (besonders für photographische Zwecke geeignet) darstellen lassen: Überfärben der dünnen Schnitte mit *Grenachers* Hämatoxylin, abwechselndes Differenzieren in etwa 0·5—1%iger Salzsäure und etwas stärkerem Ammoniak, dann gründliches Auswaschen in Leitungswasser, hierauf typische *Gram*-Färbung mit Differenzierung in Anilinöl-Xylol aa. Diese vorhergehende Behandlung scheint auch bei anderen — im Schnitt gegen die Färbung refraktären Mikroorganismen — von gutem Einfluß auf die nachfolgende *Gram*-Färbung zu sein. Einzelne Rassen geben im Schnitt schon bei bloßer Hämatoxylin-Eosin- oder *van Gieson*-Färbung gute Bilder.

[2]) *Grassberger*, Archiv für Hygiene. Bd. XLVIII, Heft 1, S. 65.



änderungen einherging; im Tierexperiment finden wir die Bildung von Schaumorganen hervorgehoben.

Der virulente Rauschbrandbazillus ändert im Laufe der Übertragung auf verschiedene Nährböden wesentliche morphologische Merkmale, ohne zunächst viel von seiner Pathogenität einzubüßen. Es scheint, daß ein üppiges, durch reichliches Nährmateriale gefördertes Wachstum der einzelnen Individuen dazu führen kann, daß der Rauschbrandbazillus die Beweglichkeit und die Sporulationsfähigkeit verliert und den Zucker nur bis zur Milchsäurebildung vergärt. *Grassberger* und *Schattenfroh* nennen dies »Denaturierung«.[1]) In den nun folgenden histologischen Untersuchungen stammen die Präparate von Meerschweinchen und auch anderen Tieren, welchen Reinkulturen des Rauchbrandbazillus in geringer Menge injiziert worden waren — meist weniger als 0·01 cm^3. Die Stämme wurden zum größten Teil aus isoliert stehenden Oberflächenkulturen von Dr. *Grassberger* reingezüchtet. (Die näheren Details in dessen Mitteilungen.)

Für die Frage nach den zuerst auftretenden Symptomen der Rauschbrandinfektion kann folgender pathologisch-histologische Befund herangezogen werden:

I. Tier 138: Das Impfmateriale war ein Rauschbrandstamm »Kitt«, der, auf Zuckerbouillon gezogen, abklingende Pathogenität zeigte.

Vier Stunden nach der erfolgten subkutanen Injektion wurde das Tier durch Verbluten getötet. Es bot bereits deutliche Zeichen von Kranksein. An der Injektionsstelle bestand pralles Ödem.

Das Unterhautzellgewebe erscheint etwas verbreitert, spärlich mit Leukocyten infiltriert, doch besteht nur geringes Ödem und nirgends sind Hämorrhagien irgendwelcher Art zu finden. Erst in den peri- und intermuskulären Bindegewebsschichten zeigt sich ein mächtiges Ödem. Dasselbe ist sehr zellreich. Die Zellen sind vorzugsweise polynukleäre Leukocyten. Auch freie Bindegewebszellen sind — wenn auch nur spärlich — zu sehen. Ein charakteristisches Bild liefern die aufgequollenen und vielfach spiralig eingedrehten Bindegewebsfasern innerhalb des Ödems, welche mit Hämatoxylin einen schwachblauen Farbenton annehmen. Stellenweise sind die Leukocyten zu großen Haufen angesammelt, so daß das deutliche Bild entzündlicher Infiltration entsteht.

[1]) Über Buttersäuregärung. III. Abh.: *A.* Morphologie des Rauschbrandbazillus und des Ödembazillus. Von *R. Grassberger.* Archiv für Hygiene. Bd. XLVIII, Heft 1.

Innerhalb der Muskulatur selbst ist das Ödem entschieden geringer. Die Perimysia interna erscheinen den Grenzen der einzelnen Muskelbündel entsprechend etwas auseinandergedrängt. Verlust der Kernfärbung ist nirgends zu finden. Mikroorganismen sind nicht nachweisbar. Die Querstreifung der Muskeln ist deutlich erhalten. Die Gerinnsel des Ödems sind fein granuliert, dicht und färben sich intensiv mit Eosin.

II. Gasphlegmone, Rauschbrandstamm aus Amerika, 170: Das Meerschweinchen wurde mit einem »denaturierten« Rauschbrandbazillus, der bei der subkutanen Injektion viel Ödem und wenig Gas bildete, subkutan infiziert. Es entwickelte sich an der Injektionsstelle Ödem. Nach wenigen Stunden zeigte das Tier deutliche Zeichen von Kranksein. Nach 24 Stunden erfolgte Exitus. An der Injektionsstelle ist die Haut etwa der Form und Ausdehnung eines Hühnereies entsprechend abgehoben, darunter findet sich Gas und wenig mißfarbiges Serum. Die Wand der Gashöhle besteht aus ödematösem Bindegewebe, in dessen lockeren Maschen Inseln von Muskelquer- und Längsschnitten des Hautmuskels eingebettet sind. Die Muskelfasern und die Muskelkerne nehmen die entsprechenden Farbstoffe nur diffus an, die Querstreifung ist nicht erkennbar. Die Blutgefäße sind strotzend gefüllt. In ihrer Umgebung liegen diffus rot gefärbte, schollige, hämorrhagische Massen, in denen die einzelnen Erythrocyten nicht mehr erkennbar sind. Allenthalben über das Gesichtsfeld zerstreut — längs der Muskelbündel in größeren Gruppen gesammelt — finden sich polynukleäre Leukocyten. Deutlich erkennbare Gasblasen fehlen. Die Wand einer solchen Höhle ist in großer Menge von *Gram*-positiven, im Schnitt noch besser mit Methylenblau färbbaren, bis 5 μ langen, schlanken Stäbchen durchsetzt; auch in Hämatoxylin-Eosinpräparaten treten die Stäbchen unter Immersionsvergrößerung gut, wenn auch blaß hervor; größere zirkumskripte Gruppen oder Nester von Bakterien sind nicht zu erkennen. Über ihre Verteilung ließe sich im allgemeinen nur sagen, daß sie im Gewebe dichter liegen als in der Ödemflüssigkeit.

Analoge Bilder — mit geringen, später noch zu erörternden Differenzen — ergaben sich bei der Untersuchung der folgenden Tiere, die mit Rauschbrandreinkulturen in verschiedenen Stadien der Sporulation und auch mit Originalmaterial vom Rind infiziert waren.

III. Tier 110: Das Impfmaterial war ein sporenkarger Rauschbrandbazillus. Das Material »Di« wurde mittels Originalmuskelstückchen von Tier zu Tier verimpft. Der Tod trat nach 48 Stunden ein. Sporenmaterial und Stäbchen vergären milchsauren Kalk.



Der Schnitt aus der Bauchhaut zeigt im Kutisgewebe Ödem, die einzelnen Bindegewebsstrata sind gequollen, die faserige Struktur ist verwischt. Doch sind in den obersten, unmittelbar dem Epithel anliegenden Schichten die Bündel des Kutisbindegewebes noch dicht aneinandergelagert. Erst in der nächsten, gegen den großen Hautmuskel zu gelagerten Schicht sind unregelmäßig konturierte, kleine Zwischenräume, die am Präparat keinen Inhalt erkennen lassen, gleichmäßig über das Gesichtsfeld verteilt.

Die Leukocyteninfiltration ist eine schüttere, doch gleichmäßige. Nur an wenigen Stellen sieht man dichtere Züge oder Haufen, an Größe etwa einem Haarfollikel entsprechend. Die Leukocyten sind vorwiegend polynukleäre mit großem, gelapptem Kern und gut färbbarem Protoplasmaring.

Unmittelbar über dem großen Hautmuskel und zwischen dessen Bündel sich erstreckend beginnt ein mächtiges Ödem, welches sich durch großen Zellreichtum und geringe Gerinnselbildung auszeichnet. In den Spatien zwischen den auseinandergedrängten Muskelbündeln sieht man spärlich, aber ziemlich gleichmäßig verteilt, polynukleäre Leukocyten.

Die Muskelbündel selbst erscheinen meist noch immer zu zweien bis dreien im Zusammenhange zu stehen. Doch ist die Querstreifung undeutlich, die Kerne der Primitivbündel erscheinen gut erhalten. Die Gefäße sind dicht gefüllt, freies Blut ist nirgends wahrzunehmen. Eine Färbung der übrigens auch im Hämatoxylin-Eosinpräparat gut sichtbaren elastischen Fasern zeigt, daß dieselben gut erhalten sind und allenthalben frei durch die erwähnten Zwischenräume verlaufen. Die Tunica elastica der Blutgefäße weist keine erkennbaren pathologischen Veränderungen auf.

Im Gewebe finden sich überall Bakterien. Dieselben sind gleichmäßig verteilt und zeigen nirgends größere herdförmige Ansammlungen. Sie sind ziemlich groß, etwa 7—12 μ, langgestreckt, an den Ecken rund. Meist stehen zwei bis drei, in Winkeln geneigt, näher beieinander. Ein Einschluß in Gefäße oder Leukocyten kommt nicht zur Beobachtung. Innerhalb der Muskelbündel sind dieselben in den Zwischenräumen, sowohl in den normalen als auch in den pathologisch erweiterten, zu finden. Im Innern der einzelnen Muskelfasern selbst gelingt ihr Nachweis nicht.

Die inneren Organe zeigen normale Verhältnisse.

Das Infektionsmaterial des folgenden Tieres stammt von dem eben beschriebenen. Der Tod trat nach 24 Stunden ein.

IV. Tier 113: Im allgemeinen gleicht das Bild des Subkutangewebes sehr dem des vorigen Präparates. Bezüglich des Details wäre hervorzuheben, daß aber hier die Muskulatur von Ödem frei oder wenigstens auf große Strecken frei ist. Ferner ist zu bemerken, daß das Kutisgewebe auf größere Strecken hin zwar ödematös ist, aber doch vielfach dicht bleibt. Einige große Blasen erscheinen durch mehr oder weniger breite Septa getrennt. Auf dünnen (5μ) Schnitten erkennt man folgende histologische Charaktere: Die polynukleären Leukocyten liegen meist in fast kreisrunden Hohlräumen eines feinen, mit Eosin sich intensiv färbenden Retikulums, dessen Balken eine fibrilläre, keine gekörnte Struktur zeigen. An den Rändern der Ödemblasen sind Gruppen von polynukleären Leukocyten etwas dichter angeordnet. Das Gewebe ist blutreich, doch sind nirgends Hämorrhagien wahrzunehmen. Die Gefäßwände bieten keinen pathologischen Befund.

Bakterien, die das Hämatoxylin gut aufnehmen, sind dicht über das Gewebe zerstreut, ohne irgendwo Gruppen zu bilden. Sie gleichen den im vorigen Präparate beschriebenen.

An den inneren Organen kein pathologischer Befund.

V. Tier 125: Das Materiale, mit dem dieses Tier infiziert war, war ein Rauschbrand-Originalmuskel (»Kitt«). Das Herzblut des damit infizierten Meerschweinchens gab eine Reinkultur von Stäbchen, die bei geeigneter Züchtung den milchsauren Kalk vergärten. Eine vier Tage alte Kultur erzeugte Tod in 24 Stunden.

An der Injektionsstelle fand sich eine große, zirkumskripte Gashöhle. Im Unterhautzellgewebe unmittelbar unter der Epithelschicht war Ödem, jedoch ohne nennenswertes Auseinanderweichen der einzelnen Bündel. Das bei diesem Tier mächtige Fettgewebe zeigt in den Fettzellen selbst keine Veränderung. Die einzelnen Septa des Panniculus adiposus sind aber deutlich verbreitert und zeigen deutliche Nekrose. Es ist in ihnen keine Gewebsstruktur zu sehen. Das Gewebe färbt sich mit Eosin diffus, bei starker Vergrößerung erkennt man den scholligen Zerfall.

Über das Gewebe zerstreut sieht man polynukleäre Leukocyten. Die Nekrose erstreckt sich auch zwischen die Muskelbündel, indem sie die Muskelsepta ergreift. Die Blutgefäße sind stark gefüllt. Im Fettgewebe kleine, aber sehr zahlreiche Blutungen. Im subkutanen Bindegewebe zwischen großem Hautmuskel und Kutis liegen einzelne größere, leere oder mit spärlich-feinkörnigen Gerinnseln erfüllte größere Lücken. Eine deutlich ausgebildete kleinzellige Infiltration fehlt.

Das Gewebe des großen Hautmuskels ist anatomisch intakt, bloß das nekrotische Bindegewebe zwischen den Muskelbündeln erscheint verbreitert.

Ein Längsschnitt zeigt, daß die einzelnen Muskelbündel zwar größere Distanzen aufweisen, als es der Norm entspricht, daß aber freie Flüssigkeit zwischen ihnen nicht vorhanden ist. Die Muskelfasern selbst haben ihre Querstreifung verloren. Sie zeigen scholligen Zerfall. Dies tritt besonders an ihren Enden hervor. Die Kerne der Muskelspindeln sind großenteils kaum sichtbar. Hie und da nimmt ein Kern mit Hämatoxylin eine blaßviolette Farbe an.

Schnitte durch den großen Brustmuskel lehren folgendes: Der Muskel zeigt geringes Ödem, das Perimysium externum sowie die Septa zwischen den Bündeln haben sich diffus gefärbt und sind gleichmäßig mit polynukleären Leukocyten infiltriert. Zwischen den einzelnen Bündeln und zwischen den Fibrillen findet man viel freies Blut. Der Muskel ist in vielen Teilen schollig zerfallen, diffus gefärbt, die Querstreifung ist nicht gut erkennbar, die Kerne bleiben ungefärbt. Daneben liegen kleinere Partien, die ein fast intaktes Aussehen aufweisen. Bakterien, die die Hämatoxylinfärbung sehr gut annehmen, finden sich überall gleichmäßig im Gewebe verteilt. Sie sind lang, bis 7 μ groß; größere Bakterienhaufen kommen nicht zustande. In freien Hämorrhagien fehlen sie, hingegen sind sie im normalen Gewebe vorhanden. Intrazelluläre Lagerung von Mikroorganismen ist nicht nachweisbar.

In den untersuchten parenchymatösen Organen findet man folgende pathologischen Veränderungen:

In der Milz besteht Follikelschwellung in beträchtlichem Grade, in allen Organen starke Hyperämie; in den Lungen zeigen sich kleine, in den interalveolären Septen gelegene, frische Hämorrhagien. Zeichen entzündlicher und degenerativer Prozesse sind nicht vorhanden.

VI. Tier 154: Das Impfmaterial stammt aus einem drei Wochen alten Rauschbrand-Toxinkolben. Es wurde 1 cm^3 des nicht filtrierten Inhaltes subkutan einem Meerschweinchen injiziert. Schnitte aus der Muskulatur des Meerschweinchens ergeben starke Hämorrhagien zwischen den einzelnen Muskelbündeln, welche aus nahezu unveränderten Erythrocyten bestehen. An einzelnen Stellen zeigen sich im Gewebe deutlich zirkumskripte Anhäufungen von Leukocyten.

Innerhalb der Hämorrhagien enden die Muskelfasern wie abgerissen mit spitzen Enden. An vielen Fibrillen ist die Querstreifung stellenweise erhalten, andere haben sie verloren und zeigen scholligen Zerfall.

Fast überall findet sich zwischen je zwei Muskelfasern ein von feinkörnigem, mit Eosin sich intensiv rot färbendem Detritus ausgefüllter Zwischenraum. Die Kernfärbbarkeit des Gewebes ist durchaus verloren gegangen. Die Muskelkerne nehmen gar keine Farbe mehr an, stellen-

weise finden sich einzelne Bindegewebskerne und Leukocyten, die sich mit Hämatoxylin färben. Das intermuskuläre Bindegewebe ist stellenweise verbreitert und ödematös.

Die Gefäße sind thrombosiert: Die *Gram*-Färbung läßt ein Fibrinnetz innerhalb der Erythrocytenhaufen erkennen.

Auch finden sich im Gewebe zahlreiche Hämatoidinkristalle. Der Muskel ist übersät mit gleichmäßig verteilten, großen, *Gram*-positiven Stäbchen. Ausgesprochene Häufchenbildung derselben ist nicht zu beobachten. Die Leber zeigt keinen Bakteriengehalt und keinerlei als pathologisch zu deutende Veränderungen.

VII. Rind, mit nicht ganz keimfreiem Rauschbrand-Toxin injiziert: Die Muskelstücke rochen intensiv nach Buttersäure und zeigten schon mit freiem Auge große Gasblasen. Am Schnitt findet man Nekrose aller histologischen Elemente, nur das Bindegewebe ist einigermaßen deutlich sichtbar. Die Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt.

Ödem und Leukocytenanhäufungen bestehen nicht, hingegen finden sich diffus in der ganzen Muskelsubstanz starke Hämorrhagien.

Die Muskelfibrillen sind — durch Gasbildung — fragmentiert.

Im interstitiellen Gewebe lassen sich *Gram*-positive, schlanke Stäbchen in geringer Menge nachweisen.

VIII. Ein aus menschlichem Kot von Herrn Dr. *Passini* gezüchteter anaerober Bazillus, der beim Meerschweinchen tödliche Gasphlegmone hervorrief.[1])

Der Pectoralis major des Tieres zeigt starkes interstitielles Ödem der Muskelbündel. Die intrafibrilläre Gasbildung zeigt sich deutlich in der Lückenbildung und der dadurch bedingten Fragmentierung der Fibrillen.

Stellenweise sieht man lockere, der Längsachse der Gewebselemente parallel gestellte Gruppen von Leukocyten. Das ganze Gewebe ist von *Gram*-positiven, großen Stäbchen übersät, die am Muskel gelegene Lymphdrüse zeigt geringe Hyperämie, ist aber vollkommen bakterienfrei, während im periglandulären Gewebe Mikroorganismen noch sichtbar sind. Hämorrhagien sind keine vorhanden.

Die nächstfolgenden Meerschweinchen wurden mit Rauschbrandstämmen verschiedener Provenienz in kleinen Mengen subkutan infiziert. Die Befunde folgen.

IX. Rauschbrandbazillus »Kitt«: Der Muskel zeigt das Bild des scholligen Zerfalles und des Kernschwundes in hohem Maße. Die peripheren Bündel sind etwas mehr aufgelockert als die zentralen. Die

[1]) Für die Überlassung des Materiales sage ich hier Herrn Dr. *Passini* meinen Dank.

Auflockerung ist vorwiegend durch Gas bedingt, indem sich nur unmittelbar um und unter dem Perimysium Ödem nachweisen läßt. Der Kernschwund betrifft vor allem die Muskelkerne. Die Kerne des interstitiellen und des perimysialen Bindegewebes sind gut erhalten. Im Ödem spärliche, mit Hämatoxylin gut färbbare Stäbchen. Hämorrhagien und perivaskuläre Veränderungen sind nicht nachzuweisen.

Das histologische Bild der Leber zeigt folgendes: Die Kerne der Zellen sind gut färbbar. Die Gefäße zeigen sich strotzend mit Blut gefüllt, die histologische Struktur der Wand ist nirgends verändert. Keine Bakterien, keine Blutungen nachweisbar.

X. Rauschbrandbazillus »Sperk«: Der Muskel zeigt starken scholligen Zerfall und Verlust der Querstreifung. Die Kerne und das interstitielle Bindegewebe scheinen erhalten. Blutungen bestehen nicht. Überall ist zellarmes Ödem.

In der Leber, deren einzelne Zellen keine pathologischen Veränderungen aufweisen, ist an einzelnen Stellen das Gewebe durch Ödemflüssigkeit, die feinkörnig geronnen ist, auseinandergedrängt. Bakterien sind nicht nachweisbar.

XI. Rauschbrandbazillus »Lilienfeld« (Infektion mit einem kleinen Stückchen Rauschbrandmuskel):

An einigen Stellen erscheint die Muskulatur dicht kleinzellig infiltriert. Dort ist die Querstreifung zwar verloren gegangen, sonst finden sich aber weder Ödem noch Blutungen. Wir deuten diese Stellen als solche mit initialer entzündlicher Veränderung.

Von diesen Stellen entfernt beginnt Ödem, welches sich in Form feiner, netzförmiger Gerinnungen und in der Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes mit gleichzeitiger Verwischung seiner Struktur zeigt. Am auffälligsten sind in diesem Falle die großen und zahlreichen Hämorrhagien, welche stellenweise zur Zertrümmerung von Muskelfasern geführt haben. Die Kernfärbbarkeit ist allenthalben gut erhalten. Die Muskelfasern sind in ihrer topographischen Anordnung intakt. Durch das Ödem sind sie auseinandergedrängt, ihre Struktur ist vollständig verwischt, die Enden sehen wie angenagt aus. Auch am Querschnitte zeigt sich bloß diffuse rote Färbung, da die *Cohnheim*schen Felder verschwunden sind.

An Mikroorganismen findet man bis 5 μ große, schlanke Stäbchen in relativ geringer Anzahl über das Gesichtsfeld verteilt. Sie liegen vorzugsweise im intramuskulären Gewebe; innerhalb der Leukocytenhaufen und der Hämorrhagien gelang es nicht, Bakterien nachzuweisen.



XII. Rauschbrandbazillus aus Amerika (Meerschweinchen, infiziert mit Original-Rauschbrandmuskel):

Die Schnitte durch die Muskulatur zeigen ähnliche Verhältnisse wie das Präparat »Lilienfeld«, nur noch in viel schönerer und ausgesprochenerer Weise. Die kleinzellige Infiltration erreicht große Stärke, an einzelnen Stellen kommt es beinahe (siehe Tafel XV, Fig. 1) zum Bild des Abszesses. Die Gefäße sind strotzend gefüllt. Im Gewebe finden wir allenthalben starke Hämorrhagien, welche oft einzelne Muskelfasern zertrümmern. An den Rändern der Blutungen liegen stellenweise schön ausgebildete Hämatoidinkristalle. Das Ödem zeigt äußerst dichte Gerinnungen, es durchdringt alle Gewebe des Schnittes; nur an wenigen Stellen läßt es die Muskelfasern in dicken Bündeln beisammenstehen. Die im Ödem oft in Gruppen, oft gleichmäßig verteilten Zellen sind Leukocyten mit gelapptem Kern, ebenso die der kleinzelligen Infiltrate. Von Interesse sind die pathologischen Veränderungen in der Leber: Es zeigt sich das Bild des Leberödems. Die einzelnen Zellbalken sind etwas auseinandergedrängt; zwischen ihnen, etwa einem Viertel bis einem Drittel der Zellbalkenbreite entsprechend, eine fädig-netzig gerinnende, mit Eosin gut färbbare Masse. Die Leberzellen selbst weisen keine irgendwie nennenswerten pathologischen Veränderungen auf. Die Gefäße sind stark gefüllt. Blutungen, Nekrosen und Mikroorganismen sind innerhalb der untersuchten Organe nicht nachweisbar.

XIII. Hochvirulentes Material (subkutane Injektion von Rauschbrandmuskel):

Am deutlichsten sind die schweren Veränderungen im Muskelpräparat. Das ganze Gewebe ist in weitem Umfang zerstört. Bloß die Leukocyten der Ödemflüssigkeit, die nicht eben zahlreich sind, nehmen Färbung an und zeigen intakte histologische Struktur.

Bindegewebe und Muskel sind in diffuse rote (Hämatoxylin-Eosin) Klumpen verwandelt, die bloß durch ihre Anordnung noch die Morphologie des Gewebes erkennen lassen.

Die einzelnen Klumpen sind durch freie, größere und kleinere Lücken getrennt, von denen bloß in den größeren netzförmig angeordnete Gerinnsel erkennbar sind. Blutungen fehlen. Die Gefäße sind strotzend gefüllt. Das Blut in denselben ist nicht wesentlich verändert.

Mikroorganismen sind wie im vorigen Präparate in relativ geringer Zahl nachweisbar.

XIV. Affe: Der Muskel ist in seiner histologischen Struktur vollkommen zerstört. Es fehlen Querstreifung und Kernfärbung. Ferner



ist der Muskel schollig zerfallen. In den Bindegewebssepten ist stellenweise die Kernfärbung und die Gewebsstruktur nachweisbar. Der ganze Muskel ist von körnig geronnener Ödemflüssigkeit durchsetzt. Gasbildung ist in erheblichem Maße nicht nachweisbar. Ganz gleichmäßig in der Muskelmasse verbreitet, mit eben angedeuteter Tendenz zur Haufenbildung erscheinen große, mit Hämatoxylin gut färbbare Bazillen.

In der untersuchten Lymphdrüse bestehen Hämorrhagien und teilweise Ödem. An diesen Stellen ist der gleiche Bazillus, welcher manchmal zu Scheinfäden sich anordnet, in spärlicher Anzahl nachweisbar.

In der Leber besteht exquisite Schaumorganbildung. Es muß bemerkt werden, daß das Tier bald nach dem Verenden seziert wurde. Stellenweise sieht man körnig geronnene Ödemflüssigkeit. Die einzelnen Leberzellen sind größer, das Protoplasma ungleichmäßig blasig, die Kernfärbbarkeit ist erhalten, Nekrosen und größere Hämorrhagien sind nirgends nachweisbar. Mikroorganismen sind in der Leber in geringer Menge nachweisbar.

In den Gallenwegen, im interstitiellen Gewebe treten keine pathologischen Veränderungen auf. Ebenso fehlen sie in den Nieren.

XV. Ödem II. Von einem Meerschweinchen, welches mit dem Stamm »Ödem II« infiziert war (der zur Infektion des schon zitierten Kuhkalbes verwendet wurde), zeigte die Leber parenchymatöse Degeneration, die Milz Hyperämie und Follikelschwellung. Mikroorganismen waren in beiden Organen nicht nachzuweisen.

Versuchen wir es nun, uns ein Bild von den pathologischen Veränderungen zu entwerfen, welche die Einführung des Rauschbrandbazillus in dem Tierkörper hervorruft, so finden wir als ein allgemein auftretendes, in allen Fällen nachweisbares Phänomen das Erscheinen des Ödems bald nach der Injektion. Gleichzeitig oder kurz danach folgen die entzündlichen Erscheinungen. Die beiden darf man wohl — ohne Fehlgriff — als in unmittelbarem kausalem Zusammenhang stehend betrachten. Vergleichen wir damit die Angaben, welche die Autoren bezüglich der von ihnen beobachteten Krankheitsbilder machen, so finden wir folgendes:

Ghon und *Sachs* erwähnen die entzündlichen Veränderungen in dem Falle, welcher ihrer ausführlichen Studie zugrunde liegt, gleichfalls.

Hitschmann und *Lindenthal* sagen darüber, soweit es die Befunde beim Menschen betrifft: ». . . . Diese charakteristischen Veränderungen sind: Kernschwund, Gasbildung, seröse Durchtränkung, Blutungen und Fehlen eines Infiltrates im Gewebe.« Hingegen finden sie speziell beim Meerschweinchen intramuskuläre, kleinzellige Infiltrate von geringer Aus-

dehnung, betonen aber das Freibleiben des subkutanen Zellgewebes: ».... Abweichend finden wir aber häufig beim Meerschweinchen ... eine, wenn auch geringe, zellige Infiltration der Muskulatur.« Demgegenüber sei auf Tier 138 verwiesen.

Albrecht findet in dreien seiner klinischen Fälle deutliche kleinzellige Infiltration der Muskulatur, doch waren hier Mischinfektionen im Spiel.

Übrigens haben wir auch in allen vorliegenden Versuchen und vielen anderen nie das Auftreten eines deutlichen Abszesses bei reinen Infektionen mit Rauschbranderregern gesehen.

Bei allen Autoren finden wir also die kleinzellige Infiltration des Gewebes mehr oder weniger eingehend erwähnt: *Fraenkel* führt sie auf Mischinfektion mit Kokken zurück, *Hitschmann* und *Lindenthal* stehen auf dem Standpunkte, daß der Reininfektion mit Anaeroben jede entzündliche Beimischung im histologischen Bild fehlt, ja daß dies charakteristisch dafür sei. *Albrecht* erwähnt die kleinzellige Infiltration ohne Kommentar. Wenn wir unsere Schnittbilder Revue passieren lassen, insbesondere solche, die von rasch (in den ersten 24 Stunden) verendeten Tieren stammen und hyperämische Gefäße, Ödem und dichte Leukocyteninfiltration als die histologischen Merkmale der Entzündung anerkennen, so ergibt sich aus zahlreichen Einzelbeobachtungen, daß wir dieselben im Tierversuch sehr häufig finden. Versuch I und ähnliche sprechen dafür, daß die entzündlichen Vorgänge, wenn auch nur kurze Zeit nach der Infektion, die primäre Reaktion des Organismus darstellen. Erst einige Zeit danach setzt die Hämorrhagie, die Nekrose, die Gasbildung als spezifische Wirkung der Rauchbrandbazillen auf das Gewebe ein. Die genannten Befunde beziehen sich allerdings nur auf den Tierversuch an Meerschweinchen.

In der bereits zitierten Arbeit hat Dr. *Grassberger* das Auftreten einer großen zirkumskripten Gashöhle beim Meerschweinchen nach künstlicher Infektion mit Rauchbrand hervorgehoben. Im Gegensatz hierzu steht das diffuse Emphysem, wie es beim Rind nach natürlicher Infektion zustande kommt. Wovon dieses Verhalten, welches eigentlich ein bloß gradueller Unterschied in der Intensität der Gasentwicklung ist — denn auch in den Wandungen dieser Höhlen ist mikroskopisch Emphysem in Form kleinster Lücken nachweisbar — abhängt, entzieht sich vorläufig der Beurteilung. In der vorliegenden Versuchsreihe wurde Gas in den inneren Organen beim Meerschweinchen nie gefunden.

Mikroskopisch ist Gas in Form kleiner und kleinster Unterbrechungen der Gewebszeichnung oft intramuskulär nachzuweisen. Im

Unterhautzellgewebe zeigen diese Räume — in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Hitschmann* und *Lindenthal* — keine w. immer geartete selbständige Wandung oder Endothelzeichnung. In de Subkutis sind die Blutungen nie so stark wie in der Muskulatur. Hier bleibt auch die Form der roten Blutkörperchen lange Zeit gut erhalten. In den inneren Organen treten die Hämorrhagien im Vergleich zu anderen Körperstellen in geringster Menge und Ausdehnung auf.

Auch die Nekrose ergreift vor allem die Muskulatur; selten ist sie herdweise. Gewöhnlich zeigen sich alle Fasern des infizierten Komplexes ergriffen; das Bild gleicht sehr dem der bekannten *Zenker*schen Degeneration beim Typhus.

Die selbst bei genauester Technik (Zelloidin) in fast allen Muskelfasern auftretenden Lücken sind auf Gas zurückzuführen. Auch leere Sarkolemmschläuche sind an günstig gelegenen Schnittstellen manchmal zu sehen.

Im allgemeinen sind also die zwischen den einzelnen pathologischen Bildern erhaltenen Differenzen bloß graduelle — aus dem histologischen Befund ist die Diagnose der infizierenden Bakterienart kaum zu stellen. Jedenfalls ergibt die Durchsicht der oben ausführlich mitgeteilten histologischen Befunde eine gewisse Abwechslung in der Kombination der pathologischen Gewebsveränderungen: des Ödems, der Hämorrhagien, der Gasentwicklung und der Leukocyteninfiltration. Gerade diese Verschiedenheit im Detail erscheint in hohem Maße geeignet, die Ansicht zu stützen, daß die anaeroben Gasbildner durch verschiedene Nährböden und Wirte in verschiedener Weise befähigt sind, ihre pathogenen Eigenschaften zu entwickeln. So finden wir in einigen Fällen starke Hämorrhagien und wenig Gas, z. B. im Falle »Lilienfeld«, oder viel Gas und weniger Hämorrhagien, z. B. Infektion des Affen mit Originalmaterial. Manchmal erzeugt ein Ödemstamm Gas: Ödem II, Fall von *Ghon* und *Sachs* u. a.

Infektionen mit »Original«-Muskel — i. e. Trockenmuskel von an Rauschbrandinfektion gefallenen Rindern — ergeben Bilder mit geringer Gasbildung, mäßigen Hämorrhagien, kaum nennenswerten Veränderungen der inneren Organe. Hingegen finden wir starkes Ödem, starke Hyperämie, starke Leukocytenanhäufungen; insbesondere im Anfang der Infektion sind diese entzündlichen Erscheinungen besser ausgeprägt.

XVI. Rauschbrand des Rindes; Spirituspräparat des Institutes:

Der Muskel ist in seiner Form erhalten. Die Struktur ist vollkommen verloren gegangen, die Kernfärbbarkeit ist geschwunden. Ein-



zelne Querschnitte nehmen das Eosin besser an als andere; im interstitiellen Bindegewebe finden sich spärliche Kerne.

Der ganze Muskel ist sowohl den größeren als auch den kleineren Bündeln entsprechend auseinandergedrängt. Die Zwischenräume am Präparat erscheinen leer. Ödem, Hämorrhagien und entzündliche Erscheinungen fehlen. Außerhalb des Muskelgewebes liegen stark polymorphe, große Stäbchen, die sich mit Hämatoxylin gut färben.

XVII. Rauschbrandfleisch, schwarz, trocken; vom k. k. Tierarzneiinstitut:

Die äußere Form des Muskels ist erhalten. In den interstitiellen Bindegewebsscheiden ist jede Struktur verwischt, hie und da spärliche Kernfärbung. Die Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. Sie zeigen ausgedehnte perivaskuläre Hämorrhagien. Im Schnitt große, leere Hohlräume. Ödem und entzündliche Erscheinungen fehlen. Hingegen sind alle histologischen Strukturen nekrotisch. Mikroorganismen sind nicht nachweisbar.

Wir haben hier im Gegensatze zu den mit Kulturen ausgeführten Infektionen starkes Hervortreten der Nekrosen und Hämorrhagien, relatives Zurücktreten des Ödems und der entzündlichen Erscheinungen. Die Gasbildung erreicht in diesen »nativen« Rauschbrandmuskeln eine Höhe, wie sie in den experimentellen Infektionsversuchen selten zu sehen ist, insbesondere nicht unmittelbar an den Infektionsstellen, auch ergreift sie beim Infektionsversuch nie so diffus das interstitielle Gewebe.

Im allgemeinen lassen sich die Resultate der vorliegenden Versuche in pathologisch-histologischer Hinsicht so zusammenfassen, daß die Bilder bei Infektion mit gezüchteten Rauschbrandstämmen denen bei der natürlichen Infektion nicht völlig gleichen; es wiegen, im gleichen Tempo mit den morphologischen Veränderungen des Bazillus gehend, in den ersteren Fällen bei den Infektionen mit gezüchteten Rauschbrandbazillen das Ödem und die entzündlichen Erscheinungen über die Nekrosen, die Gasbildung und die Hämorrhagien vor, doch so, daß wir Übergänge nach allen Richtungen hin leicht finden.

Das von *Grassberger* und *Schattenfroh* dargestellte hochwirksame Rauschbrandtoxin, dessen Eigenschaften von den genannten Herren seinerzeit beschrieben wurden, liefert nach der Injektion sehr bemerkenswerte histologische Veränderungen. Im allgemeinen ist zu sagen, daß beim Rauschbrandtoxin die Hämorrhagien das Bild so beherrschen, daß man geneigt ist, in manchen Fällen von einer durch das Toxin hervorgerufenen hämorrhagischen Diathese zu sprechen. Da-





bei finden sich — wie ja immer in solchen Fällen — an den Gefäßen keine pathologischen Veränderungen. Die Hämorrhagien zeigen in allen untersuchten Fällen keine regressiven Veränderungen, weil in den angestellten Versuchen der Tod der Versuchstiere sehr rasch eintrat.

In der Abhandlung »Über das Rauschbrandgift« sagen *Grassberger* und *Schattenfroh* über den Injektionsversuch am Meerschweinchen folgendes: ».......... zeigt sich bereits nach wenigen Stunden in der Umgebung der Injektionsstelle eine teigige oder pralle Schwellung, die rasch zunimmt und sich in acht bis zehn Stunden, wenn unter die Bauchhaut injiziert wurde, über die Unterseite des Tieres bis zum Halse erstreckt. Hierbei kommt es frühzeitig zu punkt- und streifenförmigen Hämorrhagien in der Haut. Die Schwellung ist schmerzhaft und behindert das Tier in seinen Bewegungen. Freßlust, Munterkeit nehmen rasch ab.

Einer anfänglich leichten Temperatursteigerung folgt Temperaturabfall, das Tier sitzt in kauernder Stellung mit gesträubten Haaren und führt zeitweise an Ort und Stelle langsam tänzelnde Bewegungen aus. Die Reflexerregbarkeit ist gesteigert, und es zeigt sich ein blutig-seröser Ausfluß aus Mund und Nase als Zeichen beginnenden Lungenödems. Bald darauf (zwei bis vier Tage nach der Injektion) tritt der Tod ein.

Bei der Sektion findet man eine reichliche Ansammlung blutig-seröser Flüssigkeit im Unterhautzellgewebe, Ergüsse in die Körperhöhlen und seröse Durchfeuchtung der Lungen. Das Herz ist gewöhnlich dilatiert, die Herzmuskulatur schlaff ...«

Wir lassen nun die histologischen Befunde von einigen charakteristischen Fällen folgen.

XVIII. Meerschweinchen 155: Das Ödem aller Gebilde der Haut und Subkutis ist sehr stark. Die Muskeln haben stellenweise ihre Querstreifung verloren; einige Fasern innerhalb weniger Bündel scheinen intakt geblieben zu sein. Die Kernfärbbarkeit — und das wurde bei allen Toxintieren gefunden — ist im Gegensatz zur bakteriellen Infektion gut erhalten. In mäßiger Anzahl sind in der körnig-fädig geronnenen Ödemflüssigkeit Leukocyten nachweisbar; der Herzmuskel und die parenchymatösen Organe zeigen keine erheblichen pathologischen Veränderungen.

XIX. Toxin: Das Gewebsbild gleicht dem vorigen Fall. Nur ist die Leukocytenanhäufung, besonders um die Gefäße herum, bei weitem stärker. Die Ödemflüssigkeit gerinnt körnig und enthält keine zelligen Elemente.



XX. Igel: Im Unterhaut- und im intermuskulären Zellgewebe ausgedehnte Hämorrhagien. Die Muskelstruktur undeutlich, Kerne gut färbbar. Ausgesprochene Nekrose ist nirgends vorhanden. Die untersuchte Lymphdrüse und die Milz bieten keine pathologischen Befunde. Allenthalben ist — den Bindegewebssepten entsprechend — Ödem vorhanden. Dasselbe ist wenig gerinnend, relativ zellarm. Die Zellen sind polynukleäre Leukocyten.

Mikroorganismen nicht nachweisbar. Am schönsten präsentieren sich die Hämorrhagien im Peri- und Epikard (siehe Tafel XVII, Fig. 1).

XXI. Huhn: Zur Untersuchung kamen bloß Muskelstücke. Sie zeigen gar keine Struktur. Die Kerne hingegen sind färbbar. Die Querstreifung und die *Cohnheim*schen Felder sind vollständig geschwunden und es zeigen die Schnitte bloß die mit einer eosinophilen, strukturlosen Masse gefüllten Sarkolemmaschläuche. Das intermuskuläre Bindegewebe ist ödematös, zeigt keine Spur von Entzündung und nur geringe Hämorrhagien.

XXII. Affe: Starkes Ödem, kolossale Hämorrhagien, die sich von der Umgebung der Gefäße aus auszubreiten scheinen und sich weithin erstrecken. Um die Gefäße herum dichte, wenn auch nicht eben sehr ausgedehnte Anhäufungen polynukleärer Leukocyten. Sonst ist das Ödem zellreich, gleichmäßig geronnen, mit gleichmäßig verteilten Leukocyten durchsetzt. Die Muskulatur (großer Hautmuskel) nicht erheblich verändert.

XXIII. Schaf-Kitt: 3. Juli. Die Muskulatur hat stellenweise die Kernfärbbarkeit verloren, an einzelnen Stellen sind die Muskeln auch schollig zerfallen. Das Ödem im intermuskulären Bindegewebe ist ein mäßiges. Vereinzelt finden sich kleine, zirkumskripte Leukocytenanhäufungen im Gewebe.

XXIV. Schaf 7: In der untersuchten Leber kleinste, perivaskuläre Hämorrhagien in spärlicher Zahl. Keine Erscheinungen degenerativer Natur.

XXV. Schaf *a*: Der Muskel ist vollständig nekrotisch. Er enthält keine Gasblasen. Es finden sich in Menge große herdförmige Hämorrhagien, in denen die Erythrocyten eben noch erkennbar sind. Sonst ist das ganze Gewebe diffus gefärbt, Kernfärbung tritt nicht einmal in den Bindegewebssepten auf. Die Gefäße sind bloß an der Konfiguration kenntlich. Ödem und entzündliche Erscheinungen fehlen. Die Lunge zeigt komprimierte Alveolen und große, interstitielle, nekrotische Herde, von denen viele diffuse Hämorrhagien aufweisen. Zeichen rezenter Pneumonie fehlen.



XXVI. Rind: Mit Gilftlösung injiziert am 17. Jänner 1903. Im Unterhautzellgewebe starkes Ödem mit schönen perivaskulären. ausgebreiteten Hämorrhagien. in denen die roten Blutkörperchen gut erhalten sind. Das Ödem ist zellreich, die Zellen sind größtenteils polynukleäre Leukocyten. Dichtere Zellanhäufungen, etwa einem entzündlichen Infiltrat entsprechend, sind nirgends zu sehen. In der Stammesmuskulatur finden sich innerhalb der einzelnen Muskelbündel inselweise Nekrosen, die nur einzelne Muskelfasern betreffen. Diese haben ihre gute Färbbarkeit und ihre charakteristische Struktur eingebüßt, sie füllen aber den Sarkolemmaschlauch gut aus. Zwischen den einzelnen Muskelfasern und auch zwischen den Bündeln und den Fasziendissipimenten erstrecken sich Blutungen, in denen gut erhaltene Erythrocyten erkennbar sind. Der Herzmuskel ist an sich intakt. Doch finden sich hier gleichfalls viele kleine, zwischen die einzelnen Muskelfasern sich erstreckende Blutungen: Das histologische Bild ist ein ganz auffallendes (Tafel XV, Fig. 2), indem jeder einzelnen Muskelfaser ein rotes Blutkörperchen entspricht, so gleichmäßig sind dieselben über die Schnittfläche verteilt.

XXVII. Kaninchen: Es werden dem großen, starken Tier 7 *cm*³ Giftlösung in die Ohrvene injiziert. Der Tod erfolgt in zwei Stunden. Die Sektion ergab ein stark dilatiertes und gefülltes Herz und akutes Lungenödem. Bei schwacher Vergrößerung zeigen Schnitte durch die Lunge die Alveolen mit großen, mit Eosin rot gefärbten Schollen dicht erfüllt. Auch besteht starke Hyperämie der Gefäße. Andere Gruppen von Alveolen erscheinen komprimiert, ihre Septen etwas verbreitert.

Die intraalveolären Gerinnsel färben sich nach *Gram*. Auch die Bronchien erscheinen mit Sekret erfüllt — kurz, es ist das Bild akuten Lungenödems. Leber und Herzmuskel zeigen starke Hyperämie, aber keine degenerativen Prozesse.

XXVIII. Kaninchen: Dem Tier wurden 0·02 *cm*³ Toxin in die Ohrvene injiziert. Tod in 20 Stunden. Der anatomische Befund gleicht sowie der histologische dem bei dem vorhergehenden Tiere erhobenen. Nur fand sich in beiden Pleurahöhlen reichliche Flüssigkeitsansammlung. Die histologische Untersuchung, welche speziell auch eventuelle Veränderungen des Pleuraepithels im Auge hatte, ergab keine auffallenden Veränderungen.

Von hohem Interesse sind die nervösen Erscheinungen nach der Injektion großer Dosen von Rauschbrandtoxin. *Grassberger* und *Schattenfroh* schreiben darüber: »Injiziert man ein Vielfaches der tödlichen Dosis einem Kaninchen in eine Ohrvene, so macht sich nach einer bis mehreren Stunden, bei kleineren Dosen (0·0005 *cm*³ zehnfacher

Normalgiftlösung töten in 48 Stunden) entsprechend später, als erstes Krankheitszeichen eine gewisse Unruhe der Tiere bemerkbar, welche dieselben zwingt, ihren Käfig zu verlassen. Sie kauern dann vor demselben oder durchsetzen in Sprüngen den Raum, bis sie plötzlich von Lähmung der hinteren Extremitäten befallen werden und unmittelbar daran anschließend unter Schreien und Krämpfen verenden.«

Diesem Bilde entspricht als anatomischer Hirnbefund deutliche Hyperämie und Ödem des Hirnes und seiner Häute: Die Dura ist saftreich, gespannt, durch einen Einschnitt in dieselbe quillt Hirnsubstanz in mehr als gewöhnlichem Maße vor. Das Hirn ist feuchter, seine Gefäße strotzend mit dunklem Blut erfüllt; mit unbewaffnetem Auge sind aber keine Hämorrhagien nachweisbar. Bei der histologischen Untersuchung in bezug auf etwaige Veränderungen der Ganglienzellen ging ich in folgender Weise vor: Aus dem großen Materiale wurden beliebige, in typischer Weise nach Rauschbrandtoxininjektion zugrunde gegangene Tiere — in sieben Fällen subkutan, in dreien ad hoc intravenös injizierte — ausgewählt und unmittelbar nach dem Tode Gehirnstücke und Teile der Medulla spinalis sofort in kleinsten Stücken in 95%igem Alkohol fixiert. Die Weiterbehandlung wurde peinlich nach *Nißls* Angaben unter allen Kautelen vorgenommen. Die Zentralorgane zweier von den Tieren waren in 5%igem Formol konserviert und in Zelloidin eingebettet und geschnitten. Dadurch ergab sich Gelegenheit, diese Befunde mit ähnlichen von *Marcus* zu vergleichen (*Marcus*, Über Nervenzellenveränderungen. Zeitschrift für Heilkunde. 1900). Es ergab sich eine Bestätigung seiner Befunde und wohl auch die Tatsache, daß die vorliegenden Veränderungen den von *Marcus* bei experimenteller Diphtherieintoxikation gefundenen sehr ähnlich sind. Darauf wird bei den betreffenden Tieren Bezug genommen werden. Eine genaue Detailstudie der nervösen Zentralorgane bei der Rauschbrandintoxikation würde den dieser Arbeit gesteckten Rahmen weit überschreiten. Wir halten die exakte Beschreibung der in den Äquivalenten der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes gefundenen pathologischen Veränderungen für ausreichend zur Charakterisierung des Prozesses. Sie sind so schwere, daß ihre Übereinstimmung mit den klinischen Symptomen wohl angenommen werden darf.[1])

In allen Fällen von Rauschbrandtoxintod findet man — abgesehen von den Veränderungen der nervösen Elemente — die histologischen Befunde der Hyperämie, des Ödems und der kapillaren Hämorrhagien, Prozesse, deren Anwesenheit ja bei dieser Intoxikation

[1]) An dieser Stelle sage ich den Herren Kollegen *Marburg*, *Schüller*, *Tauber* für die Revision und Kontrolle der Präparate und Befunde meinen Dank.



im Zentralnervensystem dem Befund der übrigen Organe entsprechend a priori erwartet werden kann. In den Ganglienzellen finden wir geringe bis schwere Veränderungen — und diese Befunde trifft man nicht nur an Bestandteilen des Zelleibes, sondern auch deutlich ausgesprochen an den Kernen. Die gefundenen geringgradigen Abweichungen von normalen Äquivalenten der Meerschweinchen- und Kaninchenvorderhornzellen sollen, als nicht beweiskräftig, keine Berücksichtigung finden. In ganz schweren Fällen kommt es zu Formveränderungen der Zelle und ihrer Fortsätze, zu bedeutenden Abweichungen von der typischen Gestalt, und zwar im Sinne einer Blähung der Zelle. Auch der Kern wird bei schwerer Degeneration mitbetroffen. Die Konturen sind unscharf, sie erleiden wesentliche Abweichungen von der normalen Form, die Färbung des Kernleibes ist oft dunkler als die der umgebenden Zellpartien.

Der Zusammenhang der Schwere der Intoxikation, der Dosis, der Symptome in vivo, des Infektionsmodus — intravenös oder subkutan —, der Inkubationszeit mit den Degenerationserscheinungen im Zentralnervensystem ist ein komplizierter. Soviel geht aus den Untersuchungen denn doch hervor, daß die Entstehung ausgiebiger Zellveränderungen einer gewissen Zeit bedarf, welche zwischen 2 und 12 Stunden für geringe, zwischen 12 und 24 Stunden und darüber für schwere Veränderungen liegen dürfte.

Die nachfolgenden Befunde sind aus einer großen Reihe von Schnitten ausgewählt und wurden stets wieder erhoben.

XXIX. Großes, braunes Kaninchen: Injektion von 7 *cm*³ Rauschbrandtoxin in die Ohrrandvene. Tod unter typischen Symptomen in zwei Stunden.

Neben normalen Vorderhornzellen findet man solche, bei denen die typische Anordnung der *Nißl*-Körper gelitten hat. Der den Kern umgebende Teil des Zelleibes ist blaß gefärbt, er entbehrt der *Nißl*schen Körperchen; lediglich an der Peripherie des Zelleibes (siehe Tafel XVII, Fig. 2) findet man unregelmäßig gestaltete, vielfach konfluierende, dunkel gefärbte *Nißl*sche Schollen — nicht in reihenförmiger Anordnung, sondern wie durcheinandergeworfen. Der Kern und sein Kernkörperchen erscheinen intakt.

XXX. Großes, schwarzes Kaninchen: Injektion intravenös von 0·02 *cm*³ Rauschbrandtoxin in die Ohrrandvene. Tod in 24 Stunden.

Auch hier finden sich noch normale Vorderhornzellen. An einer Anzahl von multipolaren Ganglienzellen findet man jedoch den Kern verhältnismäßig dunkler gefärbt als das Protoplasma. Doch sind seine Formen und Konturen gut erhalten. An einigen Zellen gelingt es, deutliche Verdickung des Kernkonturs an umschriebener Stelle zu



sehen, wie sie wiederholt als »Faltungen der Kernmembran« beschrieben sind. Mit großer Sicherheit ließen sich an mehreren Zellen grobe Abweichungen des sonst kreisrunden Nukleolus von der normalen Form feststellen. Dabei ist die Grenze zwischen Kernsubstanz und Kernkörperchen wie verwischt, die Färbung beider ist oft nicht homogen, sondern unregelmäßig fleckig. In diesen Zellen zeigen die *Nißl*-Körper schon recht erhebliche Abweichungen vom normalen Äquivalent. Vielfach findet man sie nur in einem kleinen Gebiet des in der Form noch unveränderten Zelleibes. Das restliche Protoplasma der Zelle ist diffus blau gefärbt. Einzelne Schollen, in welchen man eben noch Körperchen erkennen kann, zeigen den bekannten »Körnchenzerfall«. Vor dem Verdacht möglicher Artefakte schützen umliegende, die Tigroidzeichnung zeigende, gut erhaltene Vorderhornzellen.

XXXI. Meerschweinchen: Tod nach subkutaner Injektion von 0·01 cm^3 Rauschbrandtoxin in 30 Stunden.

Die *Nißl*-Körperchen sind in manchen Zellen noch in recht guter Anordnung zu sehen, aber die einzelnen zeigen bereits die Fragmentierung in unregelmäßig begrenzte Körner. Besonders schön zeigte sich hier die unscharfe Abgrenzung zwischen Kern und Zellleib. An einigen Zellen zeigt sich ein ganz unregelmäßiger Kernkontur. Der Kern sieht wie gelappt aus. Endlich zeigt das Gesichtsfeld Zellen mit dem Bilde kompleter Chromatolyse. Die Körperchen sind nicht zu sehen; die Farbe des verschwommenen konturierten Zelleibes ist lichtblau, Kern und Kernkörperchen eben noch kennbar. Solche Bilder sind am häufigsten zu finden. Sie variieren, indem man an manchen Stellen des Rückenmarksquerschnittes verschieden hochgradige Veränderungen trifft, aber im allgemeinen findet man in diesem Stadium der Intoxikation an vielen Schnitten keine einzige, sicher normale Zelle mehr.

Sehr hochgradige Veränderungen lieferte der folgende Fall:

XXXII. Meerschweinchen: Subkutane Injektion von Rauschbrandtoxin, 0·01 cm^3. Tod in 24 Stunden (5% Formolkonservierung).

Es war dies der erste untersuchte Fall überhaupt. Die Veränderungen waren so stark, daß der Verdacht auf Artefakt nahe lag, aber der Vergleich mit Alkoholpräparaten und das Studium der *Marcus*schen Arbeit ließen jeden Zweifel schwinden. Man findet auf dem Rückenmarksquerschnitt zwei Arten von Zellen: sehr blasse, »geblähte«, und intensiv gefärbte, dunkle Zellen; letztere in der Minderzahl (siehe Tafel XVII, Fig. 3). Die blassen Zellen haben eine völlig deformierte Gestalt. Das Zellprotoplasma ist in eine Art Ring um den Kern kontrahiert und sendet pseudopodienartige Fortsätze in den Zelleib



aus, zwischen denen »Vakuolen«, blasse, fast farblose Partien ohne erkennbare Struktur erscheinen; *Marcus* nennt dies ein »Fädigwerden der chromatischen Substanz«. Der Kern ist in einzelnen Zellen nicht nachweisbar, obwohl die Zelle in aufeinanderfolgenden Schnitten in verschiedenen Querschnitten sich präsentierte. Er ist in anderen vorhanden, aber unregelmäßig gefärbt und nierenförmig konturiert. Die Protoplasmafortsätze sind aufs Drei- und Vierfache der normalen Breite verdickt. Die dunklen Zellen lassen eben noch Tigroidzeichnung in einzelnen Partien erkennen. Ihr Kern erscheint ganz undeutlich, die Kernkörperchen sind hingegen überall deutlich kennbar. Besonders gut sichtbar sind die Blutungen, die in diesem Falle recht stark sind und deutlich perivaskulär auftreten.

Es geht demnach aus den zahlreichen Zellpräparaten des Rückenmarkes, der Medulla oblongata und des Gehirnes der Toxintiere hervor, daß sich neben mehr weniger gut erhaltenen Zellen einwandfrei sichere Zellveränderungen schweren Grades nachweisen lassen. Anderseits finden sich im Zentralnervensystem makroskopische und mikroskopische Veränderungen von derselben Dignität wie in den übrigen Organen: also vor allem Ödem und Hämorrhagien.

Wenn man nun die pathologisch-anatomischen und die klinischen Erscheinungen gegeneinander abwägt, muß man zu dem Schlusse gelangen, daß den beschriebenen Zellveränderungen des Zentralnervensystems eine gewisse Bedeutung in dem ganzen Bilde der Rauschbrandintoxikation ohne Zweifel zukommt.

Tafelerklärungen.

Tafel XV.

Fig. 1. Fall XII: Rauschbrandbazillus aus Amerika. Bauchmuskeln eines damit infizierten Meerschweinchens. Kleinzellige, entzündliche Infiltration.

Fig. 2. Fall XXVI: Rind injiziert mit Toxin am 17. Jänner 1903. Herzmuskel mit miliaren Blutungen.

Tafel XVI.

Fig. 1: Kuhkalb. Infiziert mit Ödem II. Schnitt aus der Niere, welcher die sporentragenden Bazillen zeigt. Mikrophotographie von Herrn Lektor *Hinterberger*.

Fig. 2: Dasselbe Tier. Schaumleber.

Tafel XVII.

Fig. 1. Fall XX: Igel. Epikardiales Fett mit starken, perivaskulären Hämorrhagien nach Injektion von Rauschbrandtoxin.

Fig. 2. Fall XXXII: Meerschweinchen nach subkutaner Injektion von 0·01 cm^3 Rauschbrandtoxin. Tod in 24 Stunden. Motorische Ganglienzelle des Vorderhornes. Chromatolyse.

Fig. 3. Fall XXX: Großes, schwarzes Kaninchen. Intravenöse Injektion von 0·02 cm^3 Rauschbrandtoxin in die Ohrvene. Tod in 24 Stunden. Motorische Vorderhornzelle. Man beachte die Kernkontur und die dunklere Kernfärbung sowie die unregelmäßige Verteilung der Körperchen.



(Aus Prof. Chiaris pathologisch-anatomischem Institut an der Deutschen Universität in Prag.)

Zur Frage der Pachymeningitis interna chronica cervicalis hyperplastica.

Von

Dr. Oskar Fischer,

gewesenem Assistenten am Institute, derzeit Assistenten an der psychiatrischen Klinik des Prof. A. Pick in Prag.

(Hierzu Tafel XVIII.)

Die meisten der bekannten obduzierten und histologisch untersuchten Fälle der obgenannten Erkrankung stammen aus sehr vorgeschrittenen Stadien; aus diesem Grunde sei es mir gestattet, über zwei aus der Sammlung des Institutes stammende Fälle zu berichten, welche beide in einem ziemlich frühen Stadium zur Obduktion gelangten.

I. Fall.

Er betrifft ein 20jähriges Mädchen, das am 21. Februar 1897 mit der klinischen Diagnose: »Epilepsie und Pneumonie« von der psychiatrischen Klinik des Herrn Prof. Dr. *A. Pick* zur Obduktion kam. Die Patientin wurde tags vorher in einem Status epilepticus eingebracht und verschied in wenigen Stunden nachher; weder auf der Klinik noch auch früher wurden irgendwelche Lähmungserscheinungen beobachtet. Nach den Angaben ihrer Angehörigen erkrankte sie im vierten Lebensjahre an Fraisen und wurde danach taubstumm; seit der Zeit litt sie an epileptischen Anfällen, die sich in der letzten Zeit häuften.

Bei der Obduktion fand sich außer den noch zu beschreibenden Veränderungen im Zentralnervensystem eine chronische Tuberkulose der Lungen und peribronchialen Lymphdrüsen und eine eiterige Bronchitis.

Befund bei der Sektion des Zentralnervensystems: Der Schädel, 54 *cm* im Horizontalumfange messend, von entsprechender Wanddicke, mit reichlichem Diploegehalt; ungefähr in der Mitte des



rechten Scheitelbeines eine rechtwinkelig gebogene, in den Schenkeln $4^1/_2$ und 5 *cm* lange, $1^1/_2$ *cm* breite Knochennarbe; an der entsprechenden Stelle der Lamina vitrea keine Narbe nachzuweisen; die Dura mater stark gespannt, in ihrem Sinus flüssiges und locker geronnenes Blut; die inneren Meningen zart, blutreich, ödematös; das Gehirn normal konfiguriert, seine Substanz blutreich; die Ventrikel stark dilatiert, ihr Ependym leicht granuliert; der Endteil des linken Hinterhornes zu einer walnußgroßen Zyste abgeschnürt, deren Wand bis auf 2 *mm* verdünnt erscheint; entsprechend der abgeschnürten Stelle zeigen sich mehrere tiefe Einziehungen der Hirnsubstanz; der Hirnstamm ohne Besonderheiten.

Die Sektion des Rückenmarkes ergibt im ganzen Halsmark eine starke schwielige Verdickung der dorsalen Peripherie des Duralsackes; die Dura in dieser Ausdehnung mit der ebenfalls schon makroskopisch verdickten Arachnoidea verwachsen; nach unten hin nimmt die Verklebung und Verdickung der Häute allmählich ab, so daß in der Mitte des Dorsalmarkes die Dura schon annähernd die normale Dicke erreicht, wenn auch die inneren Meningen noch etwas getrübt erscheinen.

Mikroskopische Untersuchung. Zur mikroskopischen Untersuchung gelangte vom intrakraniellen Abschnitte des Zentralnervensystems nur die Zyste im linken Okzipitallappen, welche sich auch mikroskopisch als eine einfache Abschnürung des Hinterhornes darstellte. Das Hauptaugenmerk wurde auf das Rückenmark und dessen pathologisch schwer veränderte Hüllen gerichtet.

Um Wiederholungen zu vermeiden, will ich von vornherein hervorheben, daß nirgends im Rückenmark selbst etwas Pathologisches zu verzeichnen war. Im oberen Cervikalabschnitt zeigt sich auf Querschnitten das Rückenmark umgeben von einem bindegewebigen Ring, der aus den zusammengewachsenen drei Häuten besteht. An der dorsalen Rückenmarksperipherie beträgt die Dicke dieses Ringes etwa 3 *mm*, nimmt bis zur Austrittsstelle der Wurzeln aus dem Duralsacke allmählich ab, um die ventrale Fläche nur als eine leicht verdickte Scheide zu bedecken. Den weitaus mächtigsten Teil dieser Umscheidung bildet die Dura mater, auf die an der dorsalen Peripherie fast 2 *mm* entfallen.

Sie unterscheidet sich in ihrem Aufbau von einer normalen Dura mater, abgesehen von ihrer Dicke, nur noch durch etwas vermehrte Gefäße, in deren Umgebung an sehr wenigen Stellen etwas vermehrte Bindegewebszellen auftreten. Von besonderem Interesse ist hier das Verhalten der Arachnoidea und der Grenze zwischen derselben und



der Dura mater. Der bindegewebige Anteil der Arachnoidea ist durch vornehmlich längsgerichtete, lockere Bindegewebsbündel wesentlich verdickt und enthält kaum nennenswerte Zellenanhäufungen; zwischen diesen bindegewebigen Anteilen derselben und der Dura mater lagert eine dicke Schicht von Zellen, welche in Häufchen konglomerieren, größere bläschenförmige Kerne aufweisen und einen ziemlich großen, aber schwer voneinander abgrenzbaren Protoplasmaleib besitzen. Stellenweise sind sie aber auch in plattenepithelähnlichen Lagen zusammengeordnet oder bilden epithelperlenähnliche Konglomerate.

Durch diese Polymorphie charakterisieren sich die genannten Zellen als Endothelzellen, die von dem Endothel der Dura und Arachnoidea abstammen. Dazwischen verlaufen zahlreiche Gefäße und locker gewebte Bindegewebsbündel.

So wie es von allen anderen Fällen von Pachymeningitis cervicalis bekannt ist, liegen auch in diesem Falle in der Lage der gewucherten Endothelzellen zahlreiche geschichtete Körper. Die Ansicht über den Entstehungsmodus dieser Körper, welche einzelne ältere Autoren Amyloidkörper nennen, ist geteilt; die einen halten sie für Abkömmlinge von Endothelzellen, die anderen leiten sie von veränderten Gefäßen ab. So vertritt auch *Wieting*, dem wir wohl die gründlichste anatomische Bearbeitung unserer Erkrankung verdanken, in seinem ersten Aufsatze[1]) die erstere Ansicht, in seinem zweiten[2]) die letztere.

Ich will nun versuchen, an der Hand der in unserem Falle vorgefundenen histologischen Bilder zu beweisen, daß es sich dabei um zweierlei nebeneinander vorkommende Arten konzentrischer Körper handelt, welche, wie es mir scheint, früher zusammengeworfen wurden und von denen die einen von den Endothelzellen selbst, die anderen von den Gefäßen, und zwar nicht nur von deren Endothelien, sondern von den Gefäßen im ganzen abzuleiten sind.

Die ersteren (Fig. 3) bestehen aus einem in Hämatoxylin dunkelblau bis violett sich färbenden, feinst geschichteten Kern, dessen Schichtungen sich ähnlich wie der Querschnitt eines Baumstammes ausnehmen.

Bei Behandlung mit Säuren lassen sie etwas Gasblasen aufsteigen, ohne ihre eigene Form dadurch zu verlieren. Die kleineren Gebilde dieser Art (Fig. 4) liegen direkt mitten unter den gewucherten Endothelzellen, die sich um sie konzentrisch anordnen, die größeren in den diese Schicht durchziehenden Bindegewebsbündeln und werden da meist von einer feinen konzentrischen Bindegewebslage umschlossen,

[1]) Zieglers Beiträge. Bd. 13.

[2]) Zieglers Beiträge. Bd. 19.

wenn auch einzelne von ihnen ganz nackt im Bindegewebe zu liegen scheinen. Außer diesen eben geschilderten, konzentrisch angeordneten Konglomeraten der Endothelzellen findet man noch Bilder, die man nur als Zwischenstadien oder Jugendformen dieser Gebilde ansehen kann, nämlich 1. die obenerwähnten epithelperlenartigen Konglomerate der Endothelzellen ohne zentrale Homogenisierung, 2. einzelne Epithelperlen mit hyalin entartetem Zentrum. Daraus resultiert der Schluß, daß diese Art von Körpern durch eine besondere Umwandlung der Endothelzellen selbst entsteht; das hat auch *Troitzky*[1]) für die Sandkörnchen der Pachymeningitis arenosa bewiesen, wobei die ersteren derart entstehen, daß von den Lymphgefäßen oder Spalten aus die Endothelien seitlich auswuchern und in diesen dann in ähnlicher Weise die Konkremente sich bilden. Da ja die Endothelmasse, die hier zwischen Dura und Arachnoidea liegt, auch ein Lymphspaltenendothel darstellt, so ist zwischen diesen Gebilden kein prinzipieller Widerspruch.

Die zweite Art der geschichteten Gebilde ist durchwegs bindegewebiger Natur (Fig. 2, 5); sie bestehen im Zentrum aus einem runden, fein gekörnten Felde, um das herum sich konzentrische Schichten von fibrillärem Bindegewebe lagern, in das längliche, konzentrisch eingebogene Kerne eingestreut sind. Mit der *van Gieson*schen Färbung gibt das Zentrum sowie die periphere ringförmige Schicht Kollagenreaktion. Zur Klärung der Genese dieser Körper zeigte sich von großer Wichtigkeit die Färbung auf Elastin. Es fanden sich da in der inneren Schicht je nach der Größe verschieden zahlreiche, durchwegs quer getroffene elastische Fasern (Fig. 7), in der konzentrischen, peripheren Lage dagegen neben ebenfalls konzentrisch verlaufenden auch noch schief in die Umgebung ausstrahlende Züge elastischer Fasern[2]); dieses Verhalten ließ auf eine Genese aus den Gefäßen schließen und man trifft da auch tatsächlich Querschnittsbilder von Gefäßen an, welche ohne Künstelung als Übergangsstadien anzusehen sind; es finden sich nämlich stellenweise Gefäßchen (Fig. 6) mit verdickter Media und Intima, in denen die Elastica interna in feine, quergetroffene Fasern zerteilt erscheint und die verdickte Intima bis auf die elastischen Fasern ebenfalls Kollagenreaktion gibt; aber

[1]) Prager medizinische Wochenschrift. 1893.

[2]) Auch in den erstgenannten konzentrischen Körpern fanden sich bei Elastinfärbung im Rande der verkalkenden Zone dunkelgefärbte Körnchen, aber nie Fasern; ein ähnliches Verhalten sah ich auch bei anderen Verkalkungsprozessen, und das dürfte auch viel zu Verwechslung mit richtigen elastischen Fasern geführt haben.

auch sonst ähnelt dieselbe der bindegewebigen Innenzone der obengenannten Körper.

Diese konzentrischen, bindegewebigen Körper befinden sich auffallenderweise am zahlreichsten knapp an der Innenfläche der Dura mater (Fig. 2) und nehmen hier an Volumen bedeutend zu, sowohl die innere als auch die konzentrische Lage wird dicker (Fig. 8), in den größeren wird der Unterschied zwischen den Lagen nicht mehr so deutlich und schließlich verschmilzt die wellige Außenschicht mit dem Gewebe der Dura mater. Immer noch lassen sich aber an der innersten Bindegewebslage der Dura Spuren dieser Schichtung erkennen. Aus dieser Schilderung ist wohl ersichtlich, daß ein großer Teil der Dickenzunahme der Dura mater auf Rechnung der bindegewebig veränderten Gefäße kommt. Das wäre auch in betreff der Neubildung der elastischen Fasern leicht verständlich, denn nach den neuesten Ansichten regenerieren sich dieselben immer nur durch Vermehrung der alten Fasern. Es läßt sich zwar nicht ausschließen, daß vielleicht auch noch auf andere Art, vielleicht durch die Tätigkeit der Endothelzellen, die Dura an Dicke zunimmt, doch konnte ich in meinen Präparaten keinen Beleg dafür finden.

Zur weiteren Differenzierung dieser zwei Arten der konzentrischen Bildungen dienten Längsschnitte durch das Rückenmark und die Meningen. An diesen fanden sich die ersteren Körper immer in gleicher Form wie an den Querschnitten, die letzteren aber als langgestreckte, hin und wieder gefäßartig verzweigte Bindegewebsbündel mit dichterem Gefüge im Zentrum und längsverlaufenden elastischen Fasern, die häufig mit dem einen Ende in dem Gewebe der Dura mater verschwinden und mit dem anderen mitten in die Endothellage verlaufen.

Zu erwähnen ist noch, daß in diesen bindegewebig veränderten Gefäßen sich nirgends Verkalkungen auffinden ließen; in einzelnen der kleineren und mitten in der Endothellage liegenden Gefäßen war manchmal sowohl an Quer- als auch an Längsschnitten die Innenlage hyalin verändert, doch nirgends mit Kalk inkrustiert, färbte sich mit Hämatoxylin auch nicht dunkelblau und nach *van Gieson* nur bräunlich; in den größeren älteren und näher der Dura liegenden, entarteten Gefäßen fehlte diese Veränderung. Aber nicht nur an der Dura bildeten diese Gefäßveränderungen die bindegewebige Apposition, sondern auch an der Arachnoidea, wenn auch hier in spärlicherem Ausmaße.

In betreff der hier geschilderten Gefäßveränderung will ich noch erwähnen, daß es sich schon nach der Beschreibung nicht um eine

gewöhnliche Endarteriitis deformans, besonders nicht um die luetische Form handelt, sondern um eine bindegewebige Deformation des ganzen Gefäßes unter gleichzeitiger Vermehrung der elastischen Fasern. Dabei weisen nur die kleinsten Gefäße die Veränderung auf, und zwar nur die innerhalb der Endothelschichte liegenden. Die sonstigen Gefäße des Rückenmarkes waren ganz intakt, namentlich war nichts von Intimaverdickungen aufzufinden.

Ob diese besprochenen Gefäße dem Lymphgefäß- oder Blutgefäßsystem entstammten, ist schwer zu entscheiden; nach den zahlreichen elastischen Fasern und danach, daß in einzelnen sich noch Blutkörperchen vorfanden, dürften sie dem Blutgefäßsystem angehören.

Gegen die Wurzelbündel hin wird die Arachnoidea etwas dünner, die Endothelmasse nimmt ab, die Wurzeln selbst werden von der bindegewebig verdickten und hier auch zellreicheren Arachnoidea umwachsen, weisen aber keinerlei Degeneration auf. An der ventralen Peripherie ist die Arachnoidea wesentlich dünner, von der Dura durch einen feinen Spalt getrennt und erscheinen beide Membranen mit einer mehrfachen Endothellage bekleidet. Die Pia mater ist nur leicht bindegewebig verdickt, ihre Gefäße sind etwas erweitert, sonst aber nicht verändert.

Die Veränderungen im obersten Dorsalmark gleichen im Prinzip denen des Cervikalmarkes, nur hat die Dicke der Dura mater etwa um $^1/_4$ *mm* abgenommen; noch weiter nach unten zu nimmt die Dicke der Meningen rascher ab, so daß im Bereiche des vierten Dorsalsegmentes kaum eine Verdickung der Arachnoidea und nur eine leichte Verdickung der Pia mater zu verzeichnen ist, welches Verhältnis in gleichem Maße auch in den weiter unten befindlichen Segmenten verbleibt.

II. Fall.

Er betrifft ein 16jähriges Mädchen, das sich das erstemal vom 28. Mai bis 28. August 1898 und dann vom 21. bis 24. September desselben Jahres auf der I. internen Klinik des Herrn Hofrates Prof. Dr. *Přibram* in Pflege befand. Von der klinischen Seite wird dieser Fall noch eingehend von Herrn Doz. Dr. *Fr. Pick* mitgeteilt werden; ich will nur kurz erwähnen, daß die Patientin mit Fieber und Nackensteifheit aufgenommen wurde, welche nach etwa einem Monat sich legten; eine leichte Nackensteifigkeit und Benommenheit zeigte sich noch wiederholentlich, bis die Patientin am 28. August als genesen entlassen wurde. Aber schon am 21. September wurde sie wieder wegen starker Rückenschmerzen und Nackensteifigkeit aufgenommen

und ging ganz plötzlich unter Atemstillstand am 24. September zugrunde.

Die Obduktion ergab am folgenden Tage außer den noch zuschildernden Veränderungen im Zentralnervensystem nur noch eine zirkumskripte linksseitige eiterige Bronchitis und lobuläre pneumonische Herde.

An der äußeren Bedeckung des Schädels und an diesem selbst war nichts Besonderes; die Dura mater erschien von starker Spannung, im Subduralraum fand sich reichliche klare Flüssigkeit. Die inneren Meningen waren blaß, durchwegs zart. Das Gehirn erschien normal konfiguriert. seine Windungen waren stark abgeplattet, die Gehirnsubstanz war blaß, ödematös und ziemlich zähe. Die Ventrikel waren mäßig dilatiert. ihr Ependym war zart. Die Sektion des Hirnstammes ergab eine frische Erweichung besonders von der Mitte der Rautengrube nach abwärts. Die Medulla oblongata war in den unteren Partien von weicher Konsistenz und im Durchschnitt von verwaschener Zeichnung, ebenso die obere Hälfte des Cervikalmarkes. Die Pachymeninx spinalis erschien im oberen Cervikalabschnitt stark verdickt, in der Gegend des Foramen occipitale magnum war sie etwa $1^1/_2$ *mm* dick, nahm dann bis zur Höhe des dritten Cervikalsegmentes bis auf $2^1/_2$ *mm* an Dicke zu, um dann allmählich wieder abzunehmen, so daß sie im oberen Drittel des Brustmarkes schon normale Dicke aufwies. Die Verdickung betraf vornehmlich die dorsale Partie, woselbst die Dura mit den auch etwas verdickten inneren Meningen verklebt war. Das übrige Rückenmark war von normaler Konsistenz, seine Meningen waren zart. Der Körper des Atlas und Epistropheus erwiesen sich als gesund.

Mikroskopische Untersuchung. Hirnstamm: Schnitte durch den Pons und das obere Ende der Medulla oblongata ergaben nur eine leichte Verdickung des Ependyms, eine Verdickung der inneren Meningen mit kleinen Anhäufungen von Rundzellen um die Gefäße derselben und des Markes. In der Höhe der Mitte der Oliven findet sich eine weit ausgedehnte Veränderung des Gewebes, welche die den Boden der Rautengrube bildende graue Substanz und die Substantia reticularis grisea einnimmt und auf der rechten Seite noch den ganzen Olivenkern mit einbezieht. In diesem Bereiche, welcher dem makroskopisch erweichten Gebiete entspricht, findet sich das Gewebe stellenweise vollkommen zerstört und die Lücken von einer homogenen oder körnigen Masse (geronnene Lymphe) eingenommen, stellenweise auch nur aufgequollen, weitmaschig. Die Nervenfasern sind daselbst gequollen, zerbröckelt oder auch ganz fehlend, die Ganglienzellen zu-



meist ohne Fortsatz und plump aufgequollen, die Gliazellen ebenfalls zu kugeligen und zumeist ganz homogenen Gebilden aufgetrieben; nirgends können Körnchenzellen nachgewiesen werden. Das übrige Territorium der Querschnitte ist von gewöhnlicher Beschaffenheit. Die inneren Meningen sind etwas bindegewebig verdickt, enthalten stellenweise kleinzellige Infiltration, welche sich auch entlang der Gefäße in die Hirnsubstanz fortsetzt; die Basilararterie und deren hier getroffene gröbere Verzweigungen zeigen sehr deutliche *Heubner*sche Intimaverdickung.

Diese Erweichung hört nach unten zu sehr bald auf, so daß Schnitte in der Höhe des unteren Olivenpoles schon keinerlei Veränderung der Hirnsubstanz aufweisen. Die Meningen in dieser Höhe sind von gleicher Beschaffenheit wie in dem vorhin beschriebenen Abschnitte. Ebenso weisen auch die Gefäße hier deutliche Intimaverdickung auf.

In der Höhe der Pyramidenkreuzung ist der ganze Querschnitt von normaler Beschaffenheit bis auf die den Zentralkanal umgebende Glia- und graue Substanz. Beide sind stark ödematös durchtränkt, weisen starke Quellung sowohl der Glia als auch der Ganglienzellen auf, ferner starke Rarefizierung, Aufquellung und Unterbrechung der Markfasern und stellenweise mit hyaliner Masse erfüllte Hohlräume.

Die inneren Meningen erweisen sich hier schon wesentlich stärker verändert als in den höheren Abschnitten, sind schon im allgemeinen viel mehr verdickt und dies in wesentlich höherem Maße auf der dorsalen Peripherie.

Diese Verdickung besteht in einer Zunahme von Bindegewebe, das sich aus zellenarmen Fibrillenbündeln aufbaut, welche durch ein maschiges, aus Bindegewebsfasern und Zellen von wechselnder Größe bestehendes, lockeres Gewebe getrennt werden.

Diese hier angetroffenen Zellen entsprechen durchwegs denen, die in chronischen, mit Bindegewebsneubildung einhergehenden Prozessen vorkommen; ohne auf die spezielle Bedeutung der einzelnen Zellarten einzugehen, will ich nur erwähnen, daß sich hier sowohl Lymphocyten als auch größere Bindegewebszellen und Fibroblasten vorfinden; sie sind da noch mit allen denjenigen Formen gemischt, die man als Übergangsstadien zu bezeichnen gewohnt ist. Dabei ist der Sitz dieser Veränderungen vornehmlich in der Pia mater, indem die Arachnoidea verhältnismäßig viel weniger verdickt erscheint, nur die daselbst verlaufenden Gefäße werden von einer starken, bindegewebig verdickten, adventitialen Umhüllung bekleidet.



Die Gefäße der Meningen sind an diesem Querschnitt viel stärker verändert, indem beinahe in allen hier getroffenen Gefäßquerschnitten die Intima polsterförmige Verdickungen eingegangen ist. Aber nicht nur die meningealen Gefäße weisen diese Veränderung auf, sondern auch die in die Hirnsubstanz selbst ausstrahlenden kleinen Gefäße sind wesentlich verändert und einzelne derart, daß das durch die Intimaverdickung verengte und häufig sternförmig deformierte Lumen einen feinen, nur wenige rote Blutzellen enthaltenden Spalt darstellt.

Kleinzellige Infiltration fehlt hier, auch sonst ist das Nervengewebe unverändert.

Das obere Cervikalmark weist symmetrisch in beiden Hinterhörnern gelegene frische Erweichungen — mit Ausnahme der Substantia gelatinosa Rolandi — auf, in derselben Art wie die in der Medulla oblongata beschriebenen; das daran angrenzende Areal der Hinterstränge erscheint schon makroskopisch an Markscheidenpräparaten wesentlich blässer, mikroskopisch sind die Markscheiden wenig verändert, nur die Zwischenräume zwischen denselben sind erweitert und die daselbst befindlichen Gliafasern verdickt, die Gliazellen so wie in der grauen Substanz aufgequollen. (Vide Fig. 1, wo die weiß gezeichneten Stellen in schematischer Weise die Erweichung darstellen.) Sonst ist das Rückenmark ohne Veränderungen. Die inneren Meningen, und zwar sowohl die Pia als auch die Arachnoidea sind leicht bindegewebig verdickt, ziemlich zellenarm, nur in der Nähe einzelner Gefäße findet sich etwas Anhäufung von Rundzellen; die Gefäße selbst sind bis auf wenige, welche angedeutete Intimaverdickung zeigen, unverändert. Die stärkste Veränderung zeigt hier die Dura mater; sie ist an der dorsalen Fläche etwa 2 *mm* dick und nimmt von der Durchtrittszone der Wurzeln gegen die ventrale Fläche hin schnell auf 0·6 *mm* ab. Ihr Aufbau ist von der Norm gar nicht abweichend, ihr Gewebe nicht zellenreicher als normal; die einander zugekehrten Flächen der Dura mater und Arachnoidea sind von einer stellenweise mehrschichtigen Endothelschicht bekleidet; zwischen beiden Blättern finden sich Konglomerate von Endothelzellen, in denen sich zum Teil hyaline, zum Teil verkalkte, konzentrisch geschichtete Kugeln erkennen lassen; daneben finden sich auch noch die im vorigen Fall beschriebenen bindegewebigen, von Gefäßen abstammenden konzentrischen Körper. Aber beide Arten sind hier in viel geringerer Menge anzutreffen, wie überhaupt in diesem Falle der gesamte produktive Prozeß hinter dem des ersteren Falles zurückblieb.

Das untere Cervikalmark zeigt so ziemlich dieselben Veränderungen wie das obere, ist nur insofern different, als es einen etwas



erweiterten Zentralkanal besitzt, die inneren Meningen noch viel weniger verdickt sind und von den Gefäßen derselben nur ein einziges an der hinteren Peripherie eine Intimaverdickung zeigt, die aber so hochgradig ist, daß sie das Lumen vollkommen verschließt; die Dura mater ist hier schon wesentlich dünner, kaum $1^1/_2$ *mm* messend, ebenso ist die Endothellage derselben viel dünner und schließt nur sehr wenig hyaline Kugeln ein.

Im dritten Dorsalsegment ist an der Basis der Hinterhörner und der angrenzenden Partie der Hinterstränge das Gewebe von ähnlicher Beschaffenheit wie in den oberen Segmenten, der Zentralkanal auf beinahe 1 mm^2 erweitert, die Pia mater nur wenig, die Arachnoidea etwas stärker bindegewebig verdickt. Die Gefäße sind ohne Veränderung, die Dura mater ist nur etwa 1 *mm* dick.

Die hier geschilderten Degenerationsprozesse in der Medulla oblongata und dem Cervikalmark sind als ganz frische und gleich alte Erweichungen aufzufassen. Es wäre sehr interessant gewesen, bei diesem Objekte mit allen neueren Methoden die Art des Degenerationsprozesses zu studieren, doch war das bei dem älteren, gemüllerten und in Alkohol liegenden Material nicht mehr möglich; deswegen beschränkte ich mich nur auf die grobe, für die Darstellung der frischen Erweichung notwendige Schilderung.

In den tiefer liegenden Segmenten zeigt sich bis auf eine leichte Erweiterung des Zentralkanales und eine ebenfalls geringe, nur auf die dorsale Peripherie beschränkte Verdickung der Arachnoidea nichts Nennenwertes. Die Leptomeningen bestehen hier aus lockerem, viele Saftspalten enthaltenden Bindegewebe, das hier reichliche, ein- bis mehrkörnige Zellen enthält; einzelne derselben schließen auch feinst gekörnte, nicht tingierbare Massen ein und sind danach wohl als fettig degenerierte Endothelzellen anzusehen.

Um kurz zu resümieren, handelt es sich um zwei Fälle von deutlicher, aber im Verhältnisse zu den meisten bekannten Fällen geringgradiger, also in einem weniger vorgeschrittenen Stadium befindlichen, chronisch-hyperplastischen Veränderung der Leptomeningen und der Dura mater, namentlich der Cervikalis. In dem einen Falle zeigte sich überhaupt keine Veränderung am Nervensystem selbst, in dem anderen eine frische Erweichung in der Medulla oblongata und Cervicalis, welche erstere den plötzlichen Tod herbeiführte; bedingt war diese Erweichung durch eine jetzt allgemein als luetisch angenommene Intimaveränderung, wogegen in dem anderen Falle mit ganz intaktem Nervensystem nichts von Gefäßveränderungen dieser Art zu bemerken war.



Die histologische Beschaffenheit der verdickten Meningen entsprach vollkommen dem von anderen Fällen her Bekannten, nur ließ sich noch feststellen, daß die daselbst vorkommenden geschichteten Körper von zweierlei Art und Abstammung sind und daß die bindegewebige Vermehrung der Innenschicht der Dura mater zum großen Teil durch veränderte Gefäße bedingt ist.

Vom klinischen Standpunkte wird Fall II, wie schon oben erwähnt, noch von anderer Seite besprochen werden; und da man beim Falle I kaum von einer klinischen Beobachtung sprechen kann, muß ich mich hier nur auf die Frage der pathologisch-anatomischen Auffassung der in unseren Fällen vorgefundenen Veränderungen beschränken. Und namentlich ist es die Frage, in welcher gegenseitigen Beziehung die Affektion der Meningen zu der Nervensubstanz steht, für welche diese zwei Beobachtungen einen weiteren Beitrag zu liefern imstande sind; denn das von *Charcot* für diese Erkrankung als typisch beschriebene Krankheitsbild wird nicht durch die Veränderung der Meningen selbst, sondern erst durch die im späteren Verlaufe gesetzten schweren Veränderungen der Nervensubstanz bedingt. Es fanden sich nämlich in allen als solche diagnostizierten Fällen zahlreiche Degenerationsherde mit gewucherter Glia, die sich im Hirnstamm und namentlich im Halsmarke lokalisierten. Im letzteren saßen dieselben in den weniger vorgeschrittenen Fällen in den Hinterhörnern und um den Zentralkanal und nahmen in den schwereren Fällen auch das ganze Areal des Rückenmarksquerschnittes ein. Es ist nun die Frage, in welcher Beziehung die meningeale Veränderung und die Marksklerosierung zueinander stehen, in verschiedener Art beantwortet worden. *Charcot* und seine Schule nahmen zuerst auf Grund ihrer Beobachtungen, welche durchwegs sehr weit vorgeschrittenen Fällen entstammten, an, daß die Markveränderungen durch die Kompression seitens der meningealen Schwielen bedingt sind. *Adamkiewicz*[1]) stellte auf Grund eines wenig beweisenden Falles die Ansicht auf, daß die Erkrankung des Markes nicht etwas Sekundäres, sondern etwas der meningealen Affektion Koordiniertes darstelle und seinem wohl mehr hypothetischen chronischen Infarkt des Rückenmarkes entspreche. Nach *Lamy*, *Wieting* u. a. ist die Veränderung des Markes etwas Sekundäres, vornehmlich durch Gefäßveränderungen bedingt, und hat *Lamy*[2]) auch experimentell bewiesen, daß durch Gefäßembolien im Bereiche des Rückenmarkes eigentlich nur die graue Substanz direkt geschädigt

[1]) Pachymeningitis hypertrophica und der chronische Infarkt des Rückenmarkes. Wien 1890.

[2]) Archives de Physiologie. 1895.



wird. Nun wurden bis jetzt, so viel mir bekannt ist, bei der Pachymeningitis immer nur chronische Sklerosierungen gefunden, wogegen unser Fall eine ganz frische Erweichung an den Stellen aufweist, wo sonst die chronischen Sklerosierungen sich finden. Die Erklärung liegt auf der Hand, indem die Gefäßobstruktion ein sehr lebenswichtiges Zentrum der Medulla oblongata betraf und daher die Patientin sehr bald starb; denn sonst hätten sich wohl nach einer gewissen Zeit auch die Erweichungen im Cervikalmarke zu den gewöhnlichen Sklerosen umgewandelt.

Wieting läßt aber die Frage noch offen, ob nicht auch die Entzündung der Meningen imstande wäre, entlang der Bindegewebs- und Gliasepten in die Rindenzone des Rückenmarkes vorzudringen.

Ich möchte auch eine solche, Veränderung aber eher auf eine Gefäßerkrankung beziehen. Es kommen solche, im Rande des Rückenmarkes gelegene Entzündungsherde bei chronischen Entzündungen der Meningen vor, namentlich bei der luetischen Spinalmeningitis, aber sie zeigen tatsächlich immer den Charakter von Entzündung; überall sieht man die exsudative Mitbeteiligung des Bindegewebsapparates; das ist aber bei unserer hier in Rede stehenden Erkrankung nicht der Fall; außerdem ist in den Fällen, wo die Entzündung der Meningen auf das Rückenmark selbst übergegriffen hat, immer eine starke entzündliche Affektion der Pia mater und gerade bei der Pachymeningitis cervicalis chronica ist die Pia mater am geringsten affiziert. Es wären danach alle oder die meisten Sklerosierungen bei der Pachymeningitis cervicalis chronica als Degenerationen und nicht als Entzündungen aufzufassen, weil wir doch die durch einfache Zirkulationsstörungen bedingten Gewebsveränderungen nicht mehr zur Gruppe der Entzündungen rechnen. Ich möchte deswegen auch nicht der in der letzten Zeit wiederholt vorgeschlagenen und angewendeten Bezeichnung Meningomyelitis cervicalis chronica beipflichten, weil dieselbe einen Prozeß Myelitis nennt, der keine Myelitis ist.

Was den *Charcot*schen Namen anbelangt, so ist es zwar richtig, daß wohl die Pachymeninx weder ursprünglich noch allein affiziert ist, aber ihre Verdickung ist dabei ein so hervorstechendes anatomisches Merkmal und charakterisiert auch klinisch in den typischen Fällen das Bild derart, daß diese Bezeichnung wohl mit Recht in der Nomenklatur verbleiben kann. Zu bemängeln wäre daran vielleicht nur das Epitheton »hypertrophica«, da die Bindegewebsveränderung nach der modernen pathologischen Nomenklatur keine Hypertrophie, sondern eine Hyperplasie darstellt; deswegen wäre der Name in dieser Hinsicht richtiger in »hyperplastica« umzuändern, welche Umänderung ich mir auch schon in der Überschrift erlaubt habe.



Tafelerklärung.

Fig. 1. Fall II. Cervikalmark an der Grenze zwischen dem dritten und vierten Segmente nach einem Markscheidenpräparate. Die ganz hell belassenen Stellen in den Hinterhörnern und in den Hintersträngen deuten nur schematisch die Erweichung an, denn tatsächlich enthielten dieselben mehr Mark, als die Zeichnung anzeigt, so daß sie im Präparate doch noch leicht grau gefärbt erschienen.

Fig. 2—8 entstammen dem Falle I.

Fig. 2. Grenze der Dura mater und der hyperplastischen Endothellage mit den daselbst befindlichen, bindegewebig veränderten Gefäßen. Nach einem Hämatoxylinpräparate.

Fig. 3 und 4. Geschichtete Kalkkonkremente mitten im Endothel.

Fig. 5. Zu einem konzentrischen bindegewebigen Körperchen umgewandeltes Gefäß; das Zentrum durch die umgewandelte Intima dargestellt, die ringförmige Außenschicht, den übrigen Lagen des Gefäßes entstammend, mit noch erhaltenen Endothelien des perivaskulären Raumes. Färbung nach *van Gieson*.

Fig. 6. Beginnende Gefäßveränderung, welche zu den in Fig. 7 und 8 gezeichneten Körpern führt.

Fig. 7 und 8. Bindegewebig umgewandelte Gefäße im Querschnitte. Färbung auf Elastin nach *Weigert*; die elastischen Fasern schwarz, im Zentrum längs, in der Peripherie zirkulär angeordnet oder schief auslaufend.

Fig. 8. Zeigt auch die mit der Größenzunahme abnehmende scharfe Abgrenzung der zentralen longitutinalen und peripheren zirkulären Zone voneinander und von dem Nachbargewebe.



Ein Fall von primärer Lungenaktinomykose, von der Spitze der linken Lunge ausgehend.

Von

Dr. Erwin von Graff,
I. Assistenten am pathologisch-anatomischen Institut in Graz.

Seitdem *Bollinger*[1]) im Jahre 1877 den Aktinomyzespilz als Erreger bestimmter Granulationsgeschwülste beim Rinde erkannt und zum ersten Male genauer beschrieben hatte, und es *Israel* und *Ponfick* kurze Zeit darauf gelungen war, die Pathogenität dieses selben Pilzes für den Menschen festzustellen, sind eine große Anzahl von Arbeiten erschienen, die zum Teil das bakteriologische Verhalten des Pilzes behandeln, zum größten Teil aber sich mit den mannigfachen Erkrankungsformen befassen, die der Aktinomyzes beim Menschen hervorrufen kann.

Zu den selteneren Formen gehört, wie die Erfahrung lehrt, und wie dies aus den größeren statistischen Zusammenstellungen, wie von *Illich*[2]), *Godlee J. Rickmann*[3]), *Poncet* et *Berard*[4]) ersichtlich ist, die primäre Ansiedlung des Pilzes in den Lungen; doch darf nicht vergessen werden, daß sicher viele Fälle wegen der oft schwierigen Diagnose während des Lebens nicht richtig erkannt wurden und deshalb nicht zur pathologisch-anatomischen Untersuchung gekommen sind. Dies ist um so begreiflicher, wenn man bedenkt, daß die Lungen doch nur der Untersuchung durch Perkussion und Auskultation zugänglich sind, der Sputumbefund in einer großen Zahl von Fällen negativ ist, somit die Stellung der Differentialdiagnose gegenüber den mannigfachen Krankheitsprozessen, die mit Verdichtung des Lungengewebes einhergehen, auf große Schwierigkeiten stößt, wenn sich im Verlauf der Krankheit nicht andere ausschlaggebende klinische Symptome zeigen.

Auf Grund eines größeren Beobachtungsmaterials beschreibt *Israel*[5]) in seinen »Klinischen Beiträgen« ein typisches Bild von der Verlaufsweise der primären Lungenaktinomykose, das im wesentlichen in der Unterscheidung dreier Stadien besteht: Im ersten Stadium



bleibt der Prozeß auf die Lunge selbst beschränkt, im zweiten Stadium findet der Übergriff auf die Pleura statt, es erfolgt Lungenschrumpfung mit »rétrécissement de la poitrine« an diesen Stellen. Außerdem ist dieses Stadium durch das Auftreten exsudativer Pleuritiden ausgezeichnet, während in dem nun folgenden dritten Stadium der Übergriff auf die Brustwand mit Bildung tumorartiger Vorwölbungen der Haut und Durchbruch nach außen erfolgt.

Als differentialdiagnostisch wichtiges Zeichen, namentlich gegenüber der Tuberkulose, führt er das Freibleiben der Spitze im ersten und zweiten Stadium an. Als Lieblingssitz des primären Erkrankungsherdes werden der Mittel- und Unterlappen angegeben.

Bei einem so verlaufenden Falle wird man sicher in der Lage sein, die Diagnose zu stellen, und man findet auch in den meisten der veröffentlichten Fälle die *Israel*schen Angaben bestätigt.

Infolgedessen verdienen um so mehr Beachtung die Fälle, wo auffallende Abweichungen von diesem Bilde des Verlaufes beobachtet werden können, sei es bezüglich der Lokalisation oder bezüglich des Verhaltens der Prozesses gegen die Umgebung, namentlich die Brustwand.

Diesbezüglich sei jetzt besonders auf die bereits früher erwähnte Statistik *Illichs* verwiesen, in welcher unter 58 Fällen primärer Lungenaktinomykose neun Fälle erwähnt sind, in denen der Oberlappen befallen war. Dreimal ging dabei die Erkrankung direkt von der Spitze aus [*Lindt*[6]), *Petroff*[7]), *Kuschew*[8])].

Unter 17 Fällen, die ich aus der Literatur nach dem Jahre 1892 sammelte, fand eine primäre Lokalisation im Oberlappen viermal statt [*Habel*[9]), *Abbée*[10]). *Markus*[11]), *Kaschiwamura* (Fall II)[12])]. Die Spitze war in allen Fällen frei.

Bezüglich des Verhaltens gegen die Thoraxwand kam es unter diesen 17 Fällen 13mal zur Bildung von Granulationstumoren in der Wand des Thorax mit Vorwölbung der entsprechenden Hautpartien unter fistulösem Durchbruch nach außen. Nur in vier Fällen blieb dieses außerordentlich charakteristische Symptom aus [*Leith R. F. C.*[13]), *Häusser*[14]), *Canali*[15]), *Kaschiwamura* (Fall I)].

Ich lasse die Beschreibung eines Falles folgen, den ich im hiesigen Institute sezierte, bei dem einerseits eine primäre Lokalisation im Oberlappen, und zwar namentlich der Spitze, zu konstatieren war, anderseits ein Übergriff auf die Thoraxwand oder gar ein Durchbruch nach außen nicht stattgefunden hatte.

Krankengeschichte.

F. Marie, 31 Jahre, Hausnäherin (I. medizinische Abteilung).

Die Anamnese ergibt keine hereditäre Belastung und auch sonst keinen Anhaltspunkt für ihre jetzige Erkrankung. Patientin soll eine Frühgeburt von sechs Monaten und 14 Tagen gewesen sein und einen Wasserkopf gehabt haben. An Kinderkrankheiten machte Patientin Masern, echte Blattern, Scharlach, Diphtheritis, Typhus durch. Mit zwei Jahren lernte Patientin gehen. Bis zu ihrer ersten Menstruation, im 16. Lebensjahre, hustete Patientin stets, doch soll zu dieser Zeit der Husten über Nacht geschwunden sein. Patientin war immer mager, hatte nie Bleichsucht. 21 Jahre alt, stand sie wegen eines Kopfleidens durch sechs Monate in klinischer Behandlung, doch war Patientin auch nach dem Verlassen der Klinik immer leidend. Seit jüngster Zeit besserte sich der Kopfschmerz.

Seit drei bis vier Wochen hat Patientin Fieber, linksseitiges Stechen in der Brust und auch im Rückgrat.

Husten besteht nur wenig, Auswurf ist spärlich, in demselben wurden weder Tuberkelbazillen noch andere spezifische Mikroorganismen nachgewiesen. Appetit soll gut gewesen sein. Stuhl regelmäßig Seit 15 Monaten ist die Menstruation unregelmäßig, seit den letzten zwei Monaten keine Menstruation.

Status praesens: Am 2. Februar 1903 Temperatur 37·4°. Patientin schlank, schwächlich gebaut, Panniculus adiposus geschwunden. Haut blaß, Pupillen reagierend. Die linke Gesichtshälfte atrophisch. Keine Exantheme, keine Ödeme.

Thorax: Herzspitzenstoß im fünften linken Interkostalraum innerhalb der Mammillarlinie. Herzdämpfung in normalen Grenzen. Herztöne rein und begrenzt. Vorne links über dem Thorax verkürzter Schall, über der linken Spitze leises, rauhes Atmen und Rasseln. Rechts vorne normaler Befund.

Hinten links vollständige Dämpfung. Im Bereiche derselben Bronchialatmen mit spärlichen Rasselgeräuschen. Rechts über der Spitze hauchendes In- und Exspirium. Der Stimmfremitus links etwas stärker.

Abdomen unter dem Thoraxniveau, Leber und Milz nicht vergrößert.

Diagnose: Lungentuberkulose (Pneumonia sinistra, Pleuritis sinistra).

Ohne Änderung des objektiven Befundes erfolgt am 15. Februar 1903 der Tod.



Sektionsbefund.

Mittelgroße, stark abgemagerte weibliche Leiche. Knochenbau grazil, Haut blaß, Hals lang und dünn, Thorax flach, ziemlich breit, symmetrisch. Abdomen flach, an den unteren Extremitäten keine Ödeme.

Schädeldach entsprechend groß, länglichoval, mäßig dick, kompakt, Dura adhärent.

Pia der Konvexität blaß, stark durchfeuchtet, die Gyri etwas abgeflacht, Seitenventrikel etwas weiter, mit klarer Flüssigkeit gefüllt, Ependym zart. Die Hirnrinde etwas schmäler, die weiße Substanz sowie das übrige Gehirn gehörig beschaffen. In den basalen Sinus dunkles flüssiges Blut.

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur dünn, blaßrot, in den Jugularvenen dunkles flüssiges Blut. Brustdrüse klein, parenchymreich. Zwerchfellstand rechts am vierten, links am fünften Rippenknorpel. Beim Durchschneiden der Rippenknorpel entleert sich aus der linken Thoraxhöhle gelbe, klare Flüssigkeit. Die rechte Lunge leicht zurückgesunken, die linke Lunge fest an die Thoraxwand fixiert.

Herzbeutel liegt mit mäßig großer Fläche vor, enthält etwas klare, gelbe Flüssigkeit, das Herz nicht vergrößert, schräg gelagert, die Höhlen dilatiert, das Herzfleisch ziemlich derb, braungelb gefärbt, die Klappen gehörig.

Die rechte Lunge zeigt nichts Besonderes.

Die linke Lunge in den oberen Partien mit der Pleura costalis verwachsen, sonst in der linken Thoraxhöhle etwa 2 *l* einer klaren, gelben Flüssigkeit, durch die die Lunge von unten her komprimiert ist. Die Pleura im Bereiche der Verwachsungen, namentlich im Spitzenanteil sowie an der lateralen und hinteren Seite schwartig verdickt.

Nach Lösung der lateralen Adhäsionen ergibt sich, daß der ganze hintere Rand der Lunge von der Spitze an an die Wirbelsäule und an die hintersten Partien der Rippen durch außerordentlich dicke weißliche Schwarten fixiert ist. In diesen derben Schwarten finden sich gelbliche, bis erbsengroße Herde, die aus bröckeligem Material zusammengesetzt erscheinen und durch zahlreiche, sehr feine, spaltförmige Fistelgänge, die von ebensolchem Material ausgefüllt sind, zusammenhängen. Zwischen diesen Schwarten und der linken Seite der Wirbelkörper vom ersten bis zum siebenten Brustwirbel findet sich nach unten in zunehmendem Maße eine ziemliche Menge von gelben, teils käsig-bröckeligen, teils sehr dickflüssigen Massen.

Die Wirbelkörper sind in diesem Bereich ihres Periostüberzuges beraubt und haben eine rauhe Oberfläche; namentlich der siebente



Brustwirbel ist oberflächlich kariös und von kleinen, nicht sehr tiefgehenden Fistelgängen durchsetzt, die mit ebensolchem Material ausgefüllt sind. An dieser Stelle hat die Wirbelsäule eine mäßige Abknickung erfahren, so daß der siebente Brustwirbel gleichsam die Spitze eines allerdings sehr flachen, nach links offenen Winkels bildet.

Am Durchschnitt der linken Lunge zeigt es sich, daß dieselbe vollkommen luftleer ist.

Der Oberlappen ist im ganzen vergrößert, durchaus in eine grauweiße, sehr derbe und zähe, scheinbar homogene Masse umgewandelt. Bei näherer Betrachtung lassen sich deutlich drei verschieden aussehende Bezirke in demselben erkennen. Und zwar sind der Spitzenabschnitt und die der Wirbelsäule zunächst anliegenden hinteren Partien des Oberlappens bis gegen den Lungenhilus herab in Form eines etwa 2 *cm* breiten Streifens in ein weißes, straffes Gewebe umgewandelt, in dem sich kleine, rundliche und spaltförmige Lücken befinden, aus denen man da und dort mit dem Messer kleine, gelbe Bröckel entfernen kann.

In den anschließenden Partien des Oberlappens ist ebenfalls vom Lungengewebe nichts mehr zu sehen, dasselbe ist umgewandelt in weißliche, knorpelartig durchscheinende Bindegewebsmassen, die da und dort schiefergrau pigmentiert, gestreift und gefleckt erscheinen. Dieselben sind nicht recht abgegrenzt, sondern in Form von vielfach verzweigten Strängen und Streifen angeordnet, mit einzelnen rundlichen Lücken dazwischen, aus denen sich auf Druck stecknadelkopf-, bis hirsekorngroße Tropfen eines gelben, sehr dickflüssigen Eiters entleeren, dem auch einzelne festere Bröckel beigemengt sind.

Der übrige Oberlappen, d. h. dessen untere und vordere Partien sind in ähnlicher Weise verändert; nur ist, je tiefer man kommt, das Pigment reichlicher, anderseits werden die mit Eiter gefüllten Hohlräume zahlreicher und größer. Die Wand aller dieser Hohlräume ist glatt und sehr derb. Die Bronchialschleimhaut ist geschwollen und gerötet, die Bronchien enthalten eiterigen Schleim und sind, je weiter man sie verfolgt, desto mehr mit Eiter und bröckeligen Massen ausgefüllt bis obturiert, so daß die auf dem Schnitt erscheinenden gelben Herde, namentlich die streng rund umgrenzten, nichts anderes darstellen als die quergetroffenen Lumina kleiner Bronchien.

Der Unterlappen ist klein, vollständig komprimiert und luftleer. An der mittleren Schnittfläche kann man auch hier deutlich zwei verschieden aussehende Abschnitte unterscheiden; die vorderen (ventralen) und unteren Abschnitte sind fleischartig zäh und dunkelrot gefärbt, die hinteren (dorsalen) und oberen Partien, soweit sie der



Wirbelsäule anliegen, in ihrem Pleuraüberzug so wie der Oberlappen schwartig verdickt, das Gewebe hier ebenso verändert wie in den untersten Partien des Oberlappens, nur ein wenig weicher und im ganzen mehr rötlich gefärbt.

Die bronchialen Lymphdrüsen etwas größer und namentlich im Zentrum schwarz pigmentiert.

Obere Luft- und Speisewege zeigen nichts Pathologisches. Schilddrüse etwas größer, kolloid verändert. Derber, dunkelroter Milztumor mit nur mäßig vermehrter Pulpa; Nieren gehörig beschaffen. Im Magen- und Darmtrakt nichts Auffallendes. Genitale gehörig, nur an der Vorderfläche des Uterus ein kleines, subseröses Myom. Leber groß, sehr blutreich, in der Gallenblase grünliche, schleimige Galle.

Diagnosis: Actinomycosis pulmonis et pleurae lateris sinistri chronica. Caries superficialis columnae vertebralis actinomycotica.

Mikroskopischer Befund.

Schon makroskopisch sieht man im Eiter winzige, sehr derbe Körnchen von gelblicher Farbe, die sich unter dem Mikroskop als deutliche Aktinomyzesdrusen erkennen lassen. Da keine Kulturen angelegt wurden, infolgedessen auch keine Tierversuche gemacht werden konnten, gehe ich gleich zur Beschreibung des mikroskopischen Befundes über.

Gleich nach der Sektion wurden eine große Anzahl von Ausstrichpräparaten von dem Eiter eines der zahlreichen kleinen Abszesse gemacht und in der üblichen Weise fixiert, was den großen Vorteil hatte, daß es mir möglich war, jetzt, nach dreiviertel Jahren, beliebig viele Kontrollpräparate anzufertigen, was an diesen in fixiertem Zustande aufbewahrten Ausstrichpräparaten ebensogut gelang wie an den frischen Präparaten. Die Präparate wurden teils nach der Aktinomyzesfärbung nach *Weigert,* teils nach der gewöhnlichen *Gram*schen Bakterienfärbung behandelt.

Die Färbung nach *Weigert* ergab: Massenhaft dunkelblauviolett gefärbte Pilzfäden, die zum Teil mehr zerstreut gelagert sind, meist aber, in Haufen angeordnet, regellos durcheinandergeworfen, sich vielfach kreuzend, dichte Rasen bilden. Die Fäden sind oft länger, bald gerade verlaufend, bald unregelmäßig oder wellenförmig gekrümmt und zeigen deutliche Verzweigungen. Außer diesen längeren Fäden finden sich, namentlich an den Stellen, wo die Pilzelemente nicht so dicht gelagert sind, kurze, gerade Stäbchenformen, die in Größe und Gestalt Diphtheriebazillen nicht unähnlich sind, was ich



besonders betonen möchte, da diese Formen auch von anderen Autoren wie z. B. *Silberschmidt*[16]), *Sternberg*[17]), schon beobachtet wurden.

Meist aber finden sich längere, schlanke Fadenstücke, die entweder einfach leicht gebogen oder mehrfach wellenförmig gekrümmt sind. Einzelne derselben zeigen deutlich ein wenn auch geringes Dickerwerden gegen das eine Ende hin.

Neben diesen blaugefärbten Pilzfäden, die durch ihre Masse das mikroskopische Bild beherrschen, finden sich, wenn auch in relativ sehr geringer Zahl, große, schön rotgefärbte Keulen, die entweder in der Mitte am dicksten, gegen beide Enden zu spindelförmig verjüngt sind oder, gegen das eine Ende zu keulenförmig verdickt, eine außerordentlich bezeichnende Gestalt haben. Die einzelnen Keulen sind unregelmäßig zerstreut und finden sich bald einzeln, bald zu mehreren, zwei bis vier, vereint.

Sie sind entweder parallel nebeneinander gelagert oder fächerförmig von einem Punkt aus angeordnet. Außer den beschriebenen blau- respektive rotgefärbten Elementen sind keinerlei andere Mikroorganismen zu sehen.

Ein wesentlich anderes Bild zeigen die nach *Gram* behandelten Präparate, indem hier die Pilzfäden nicht gleichmäßig gefärbt erscheinen; es wechseln vielmehr blasse Stellen mit dunkelviolett gefärbten ab, so daß die Pilzfäden stellenweise ein perlschnurartiges Aussehen haben, während andere wieder, im ganzen blaß gefärbt, in ihrem Verlaufe nur da und dort dunkelgefärbte, sporenartige Gebilde zeigen.

Außerdem finden sich auch in geringer Zahl freiliegende solche Gebilde, die dort, wo sie nicht einzeln gelagert sind, gelegentlich eine Anordnung in kurzen Ketten zeigen. Daneben sieht man aber auch kurze, gerade oder leicht gebogene, stäbchenförmige Gebilde, die durchaus tief dunkelblau gefärbt sind.

Für die Färbung des Pilzes im Schnitt wandte ich mit sehr gutem Erfolge eine von *Ciechanowski*[18]) angegebene Methode an, nach der sich in den Drusen die Fäden blau, die peripheren Partien rotviolett färben. Ich will gleich hier das Verhalten der Aktinomyzesdrusen im Schnitt kurz zusammenfassen, um im folgenden überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, und bemerke nur, daß die Bilder vollkommen denen entsprechen, wie sie auch von anderen Untersuchern angetroffen wurden: Die Drusen sind außerordentlich vielgestaltig; bald streng rund, bald länglich geformt, zentral den Pilzrasen enthaltend, mit einem peripheren, bald einfachen, bald doppelten, zierlichen Saum von Keulen versehen. Andere wieder sind nierenförmig



gestaltet und paarweise, mit einander zugekehrter konkaver Seite aneinandergelagert, und dann finden sich endlich langgestreckte, an den Enden abgerundete, im ganzen nach einer Seite bogenförmig gekrümmte Kolonien, die allseitig einen deutlichen Besatz von parallel gelagerten Keulen zeigen.

Die Drusen liegen in kleinen Abszessen, die bald von derbem, kernarmen Bindegewebe umschlossen sind, oder das umgebende Gewebe ist kernreich und von Leukocyten reichlich durchsetzt

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Stücke aus allen den Partien der Lunge, die schon makroskopisch ein verschiedenes Aussehen hatten. Gefärbt wurden die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin nach *van Gieson* zum Nachweis des Bindegewebes, und schließlich die elastischen Fasern mit Resorzin-Fuchsin nach der Angabe von *Prantner*[19]), um aus dem verschieden reichlichen Vorkommen und der Anordnung der elastischen Fasern einen Schluß einerseits auf das Alter des Prozesses, anderseits auf den Grad des Schwundes des Lungengewebes ziehen zu können.

Im Spitzenanteil findet sich teils festes, derbes, kernarmes Bindegewebe, das fast ganz gefäßlos ist, teils lockerer angeordnetes Bindegewebe, das bedeutend kernreicher ist. In diesen Abschnitten sind auch reichliche Gefäße zu sehen, deren Wandungen stark bindegewebig verdickt erscheinen. Dementsprechend ist das Lumen oft sehr hochgradig verengt bis verschlossen, in ersterem Falle klaffend, bald leer, bald sieht man in demselben einzelne Endothelzellen und rote Blutkörperchen liegen. Allenthalben finden sich im Schnitt, namentlich wo das Bindegewebe nicht so dicht gelagert ist, kleinzellige Infiltrationsherde und einzelne winzige Abszesse, die mit polynukleären Leukocyten und Eiterkörperchen erfüllt sind und einzelne Drusen enthalten. Die Abszeßhöhlen sind gegen die Umgebung meist ziemlich scharf abgegrenzt, rundlich, längsoval oder spaltförmig gestaltet.

Das Lungengewebe ist in diesen Partien vollständig geschwunden, man sieht hier weder Kohlenpigment noch elastische Fasern.

In den anschließenden oberen Partien des Oberlappens ist das Bindegewebe, das auch hier die Hauptmasse des Gewebes ausmacht, entschieden jünger, zellreicher und von vielen drusenhaltigen Abszessen durchsetzt, die nicht sonderlich scharf gegen die Umgebung abgesetzt erscheinen und deren Umgebung von reichlichen Leukocyten durchsetzt ist.

Konnte man schon makroskopisch das Vorhandensein von Pigment in diesen Partien wahrnehmen, so bestätigte die mikroskopische



Untersuchung die Anwesenheit von ziemlich reichlichem Kohlenpigment neben zahlreichen elastischen Fasern.

Eines eigentümlichen Befundes, der sich hier zeigt und sich in den unteren Partien des Oberlappens sowohl als auch in den oberen Partien des Unterlappens wiederfindet, möchte ich besonders Erwähnung tun.

Es zeigen sich nämlich da und dort vielfach gewundene Reihen von fast kubischen Zellen mit basal gestelltem Kern, die den Belag kleiner, unregelmäßig gestalteter Räume mit deutlichem, oft drusenschlauchartigem Lumen bilden. Ich halte diese Dinge für Reste von Lungengewebe, da sich neben denselben Pigment und elastische Fasern vorfinden, und zwar dürfte es sich um Bronchiolen handeln, was schon *Jans*[20]) in einer Arbeit über einen Fall von Lungenaktinomykose betont, wobei er auch einen Flimmersaum an einzelnen dieser Epithelzellreihen beschreibt, den ich allerdings nicht konstatieren konnte.

Die unteren Partien des Oberlappens sowie die oberen Teile des Unterlappens zeigen im allgemeinen die gleichen mikroskopischen Bilder, wie sie bereits beschrieben wurden, und der Befund erfährt nur insoferne eine Abwechslung, als bald die bindegewebige Induration, bald die Abszeßbildungen mehr in den Vordergrund treten. Ich erwähne nur noch ein Präparat, das aus den unteren Partien des Oberlappens stammt und die veränderte Pleura zeigt. Diese ist durch straffes, von spärlichen Kernen durchsetztes Bindegewebe kolossal verdickt. Die Elastica terminalis pleurae ist im Bereiche des ganzen Präparates kontinuierlich erhalten und es finden sich nach innen von derselben zahlreiche elastische Elemente in dem Bindegewebe, das, je mehr man sich von der Pleura entfernt, desto reichlicher von Abszessen und Infiltrationsherden sowie den oben beschriebenen Gruppen von Bronchiolen durchsetzt ist.

Die Hauptmasse des Unterlappens stellt sich mikroskopisch als einfach komprimiertes, luftleeres Lungengewebe dar, wie dies schon bei der makroskopischen Betrachtung konstatiert wurde.

Fassen wir das Resultat der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung dieses Falles zusammen, so können wir konstatieren, daß die ältesten Veränderungen des im ganzen chronisch verlaufenen Infektionsprozesses sich in der Lungenspitze vorfinden, wir somit berechtigt sind, eine primäre Affektion dieses Abschnittes anzunehmen.

Bezüglich des Verlaufes der Erkrankung ist zu beachten, daß sie, von der Lungenspitze ausgehend, im wesentlichen auf den Oberlappen beschränkt blieb, daß ferner ein von außen

erkennbarer Übergriff auf die Brustwand unter Bildung von Granulationstumoren unter der Haut mit fistulösem Durchbruch nach außen nicht stattgefunden hat.

Das klinische Bild war also genau dasselbe wie bei einer chronischen tuberkulösen Affektion der Spitze, so daß bei dem negativen Befunde im Sputum eine Differentialdiagnose gegenüber einer solchen nicht möglich war, die Diagnose erst am Sektionstisch gestellt werden konnte.

Wenn wir nun aber einerseits die Gewißheit erlangt haben, daß es tatsächlich Fälle von Spitzenaktinomykose gibt, die sich klinisch von Tuberkulose nicht unterscheiden lassen, anderseits aber sehen, daß bei der sonst relativ häufigen Lungenaktinomykose die Lokalisation in der Spitze scheinbar so außerordentlich selten ist, so können wir uns der Überzeugung nicht verschließen, daß die primäre Lungenspitzenaktinomykose vielleicht doch viel häufiger vorkommt, als es den Anschein hat.

Es wäre daher im Interesse der Sache dringend geraten, bei jeder chronisch verlaufenden Lungenerkrankung, namentlich wenn der Sputumbefund während des Lebens ungenügende Resultate ergeben hat, eine genaue pathologisch-anatomische Untersuchung vorzunehmen.

Und nun noch ein paar Worte zur Ätiologie dieses Falles: Bekanntlich spielen in der Ätiologie der Aktinomykose im allgemeinen Fremdkörper, namentlich Bestandteile von Gramineen, wie Grannen und Spelzen, eine große Rolle, mit denen die Krankheitserreger in den Organismus gelangen. Auch bei einer ganzen Anzahl von Fällen primärer Lungenaktinomykose ist es gelungen, Fremdkörper als Vehikel der Mikroorganismen in den Krankheitsherden nachzuweisen.

Bei dieser Art der Infektion ist es sehr begreiflich, daß zumeist die Unterlappen und die unteren Partien der Oberlappen zuerst befallen werden. Wenn man sich nun die Art der Verzweigung der Trachea und der großen Bronchien vergegenwärtigt, erscheint zunächst der rechte Hauptbronchus und dessen absteigender Ast prädisponiert für die Aspiration eines Fremdkörpers, in zweiter Linie kommt erst der linke Hauptbronchus mit den beiden unteren seiner drei Verzweigungen in Betracht, und die Erfahrung lehrt auch, daß bei weitem am häufigsten der rechte Unterlappen, seltener der linke Unterlappen und der untere Abschnitt des linken Oberlappens befallen werden.

In unserem Falle, wo wir den primären Herd in der Spitze konstatierten, werden wir mit der Annahme einer Fremdkörperaspiration



nicht zum Ziele kommen, denn es erscheint wenn auch nicht undenkbar, so doch äußerst unwahrscheinlich, daß ein Fremdkörper es war, der den komplizierten Weg durch die mittleren, kleinen und kleinsten Bronchien bis zur Spitze durchwandert hat, ohne bald haften zu bleiben und sich in die Mukosa schon eines der größeren Bronchien einzubohren.

So wie das klinische Bild, der ganze Verlauf einer Spitzentuberkulose so ähnlich war, müssen wir hier auch einen gleichen Modus der Infektion annehmen, und das ist der auf dem Wege der Aspiration der Pilzkeime selbst mit der Respirationsluft, mit der sie in die Lunge gelangten, um in der schlechter ventilierten Spitze einen prädisponierten Ort zu ihrer Ansiedlung und Weiterentwicklung zu finden.

Literatur.

1) *Bollinger*, Über eine neue Pilzkrankheit beim Rinde. Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 1877.

2) *Illich A.*, Klinik der Aktinomykose. Wien 1892.

3) *Godlee J. Rickmann*, Eine Anzahl von Fällen von Aktinomykosis. Lancet. 5. Jänner 1901.

4) *Poncet* et *Berard*, Académie de médecine. 1902.

5) *Israel J.*, Klinische Beiträge zur Kenntnis der Aktinomykose des Menschen. Berlin 1885.

6) *Lindt*, Ein Fall von primärer Lungenaktinomykose. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1889.

7) *Petroff*, Beitrag zur Lehre von der Aktinomykose. Berliner klinische Wochenschrift. 1888, Nr. 27.

8) *Kuschew*, Aktinomykosis der Lunge. Wratsch. 1888, Nr. 19.

9) *Habel A.*, Über Aktinomykose. Virchows Archiv. CXLVI.

10) *Abbée*, Drei Fälle von tödlich verlaufender Aktinomykose. Zieglers Beiträge. 1897, XXII.

11) *Markus Hugo Hans*, Beiträge zur Kasuistik und Pathologie der Aktinomykose des Menschen. Dissertation. München 1899.

12) *Kaschiwamura S.*, Vier Fälle von primärer Lungenaktinomykose. Virchows Archiv. CLXXI, Heft 2.

13) *Leith, R. F. C.*, Actinomycosis of the liver colon and lungs. Edinburgh Hospital Reports. May 1894, vol. II.

14) *Häusser*, Ein Fall von primärer Lungenaktinomykose. Berliner klinische Wochenschrift. 1895, Nr. 47.

15) *Canali*, Ein Fall von Lungenaktinomykose. Referat aus dem Zentralblatt für klinische Medizin. 1883, S. 87.

16) *Silberschmidt*, Zur bakteriologischen Diagnose der Aktinomykose. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1901, Nr. 21, S. 816.

17) *Sternberg*, Zur Kenntnis des Aktinomyzespilzes. Wiener klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 24, S. 548—551.



[18]) *Ciechanowski*, Zur Aktinomyzesfärbung im Schnitte. Technische Notizen. Zentrallblatt für Bakteriologie. XXXIII, Nr. 3.

[19]) *Prantner*, Zur Färbung der elastischen Fasern. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1902, XIII.

[20]) *Jans*, Über einen Fall von Lungenaktinomykose. Dissertation. Kiel 1897.

[21]) *Freitag*, Beiträge zur Ätiologie der Aktinomykose. Dissertation. München 1901.

[22]) *Martens*, Karies der Wirbelsäule mit Stellung der Diagnose durch Aktinomyzeskörner im Sputum. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1901. Vereinsbeilage 33.

[23]) *Ponfick*, Aktinomykose der Wirbelsäule. Daselbst. Nr. 10.

[24]) *Karewsky*, Berliner klinische Wochenschrift. S. 328.

[25]) *Plönnigs*, Ein Fall von primärer Lungenaktinomykose. Dissertation. Greifswald 1898.

[26]) *Eppinger*, Krankheiten der Lunge in Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. I. Jahrgang, 3, S. 186.

[27]) *Eppinger*, Die durch Kladothricheen (Streptothricheen) hervorgerufenen Erkrankungen. Daselbst. III. Jahrgang, 1, S. 344.

[28]) *Jakowski M.*, Zentralblatt für Chirurgie. 1897.

[29]) *Koranyi*, Die Strahlenpilzkrankheit, Aktinomykosis. Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie. 5. Teil, I. Abteilung. Zoonosen, 1.

[30]) *Langstein*, Aktinomykose des Menschen. Prager medizinische Wochenschrift. 1895, Nr. 4.

[31]) *Borstroem*, Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. Zieglers Beiträge. IX.

[32]) *Wolff* und *Israel*, Über Reinkulturen des Aktinomyzes und seine Übertragbarkeit auf Tiere. Virchows Archiv. CXXVI.

[33]) *Aschoff*, Ein Fall primärer Lungenaktinomykose. Berliner klinische Wochenschrift. 1895, S. 47.

[34]) *Berard*, Ein Fall von Lungenaktinomykose. Société médical de Lyon. In Berliner klinische Wochenschrift. 1895, S. 47.

[35]) *Koch C.*, Weitere sechs Fälle von Actinomycosis hominis aus Nürnberg und Umgebung. Münchener medizinische Wochenschrift. 1894, Nr. 8 und 9.

[36]) *Balack*, Über Lungenaktinomykose. Dissertation. Leipzig 1893.

[37]) *Széndsy*, Ein Fall von Lungenaktinomykose. Zentralblatt für Chirurgie. 1886, Nr. 41.

[38]) *Baumgarten*, Über Actinomycosis hominis. Berliner klinische Wochenschrift. 1885, Nr. 41.



(Aus der Prosektur des k. k. Kaiserin Elisabeth-Spitales in Wien.)

Über diffuse ossifizierende Periostitis.

Von

Privatdozent Dr. Friedrich Schlagenhaufer,
k. k. Prosektor.

(Hierzu Tafel XIX—XXI.)

Unter den ätiologischen Faktoren der diffusen hyperplastischen Periostitis figurieren auch bösartige Neubildungen: wie Lungensarkom, Lungenkarzinom, Parotissarkom *(Teleky)*. Es sind im allgemeinen nur wenige Fälle, auf die sich diese Gruppe stützt, und auch diese sind durchaus ungenau geschilderte Beobachtungen.

Dazu gehört der von *Saundby* im Oktober 1888 veröffentlichte Fall von Akromegalie, der später von *Marie* zur Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique gerechnet wird.

Die Krankheit dauerte etwa 21 Wochen. Es bestand Hypertrophie der oberen Extremitäten unterhalb des Ellbogengelenkes und der unteren Extremitäten unterhalb des Knies. Auch die Klavikeln, Rippen, Darmbeine sowie der Ohr- und Nasenknorpel zeigten Verdickungen. Dagegen war der Unterkiefer unverändert. Die unter sehr ungünstigen äußeren Umständen ausgeführte Obduktion ergab: Thyreoiddrüse atrophisch, Hypophyse normal, Sarkommassen in jeder Lunge mit allgemeiner Bronchitis und bronchopneumonischen Herden. Die peripheren Nerven normal. Das Sarkom erwies sich als Spindelzellen sarkom.

Weiters der von *Elliot* als »Multiple Sarcomata associated with Osteitis deformans« publizierte und auch erst von *Marie* zur Osteoarthropathie gezählte Fall.

Ein 27jähriger, nicht hereditärer Mann erkrankte vor etwa zwei Jahren an Schmerzen in den Knien und Schultern. Sein Status praesens im Juni 1887 war etwa folgender: Die oberen Extremitäten von den Fingerenden an bis zur Hälfte des Humerus ödematös. Alle Phalangen, die metakarpalen Knochen, Radius und Ulna



verdickt. An den unteren Extremitäten erstreckte sich die Anschwellung von den Zehen bis zum Knie. Auch hier Verdickung aller Knochen. Auch die Schlüsselbeine und einige Rippen zeigten Verdickungen. Die Haut des Gesichtes und der Hände ließ zahlreiche flache Knoten verschiedener Größe erkennen. Einige vergrößerte Drüsen in beiden Schamleisten. Temperatur gewöhnlich erhöht. Kein Albumen im Harn; Herzbefund negativ. Neun Monate nach Konstatierung der Knochenverdickungen starb der Kranke. Keine Obduktion.

Der dritte Fall stammt von *Kalindero* und wurde zum Vergleiche mit zwei Akromegaliefällen vorgestellt.

Es handelte sich um einen 21jährigen Mann. Bei seiner Spitalsaufnahme fanden sich zwei Tumoren in der Parotisgegend beider Seiten. Der nicht belastete Kranke war vorher stets gesund und bemerkte zuerst in der rechten Parotisgegend einen nußgroßen Tumor, der rasch anwuchs. Zwei Monate später schwoll auch die linke Seite an. Zur selben Zeit machte ihn seine Umgebung aufmerksam, daß seine Hände größer wurden, und er selbst bemerkte, daß die Schuhe für seine Füße zu eng wurden.

Status praesens bei der Spitalsaufnahme: Das Gesicht zeigt nicht den Ausdruck eines Akromegalen; kein Prognathismus. Die Respiration ist bukkal. Der Tumor der rechten Seite der Parotisgegend und des Halses ist hart, von Faustgröße, derjenige der linken Seite ist kleiner.

Die Extremitäten boten das klassische Bild der Ostéo-arthropathie.

Unter kachektischen Erscheinungen starb der Kranke. Die von *Babes* ausgeführte Nekropsie ergab zwei Tumoren in den Parotisdrüsen, von welchen der rechte bis auf die Schädelbasis reichte. Der Tumor erwies sich als Alveolarsarkom.

Der vierte Fall wurde von *Ewald* gelegentlich der Diskussion über Akromegalie im Jahre 1889 in der Berliner medizinischen Gesellschaft angeführt.

Die Hände und Füße des 50jährigen Mannes hatten ein tatzenähnliches Aussehen. Starke Schwellung der linken Infra- und Supraklavikulardrüsen.

Die Sektion ergab disseminierte tuberkelähnliche Karzinomknötchen der linken Lunge, der Pleura; Metastasen in den infra- und supraklavikularen Drüsen und Nebennieren. Thyreoidea fehlte vollkommen und ebenso die Thymusdrüse.

Auch dieser Fall wurde erst von *Marie* zu den Formen der Ostéoarthropathie hypertrophiante eingereiht.

Dazu kommt in neuerer Zeit ein von *M. B. Schmidt* erwähnter Fall von subkutanem und intermuskulärem Sarkom des Halses mit



großen Metastasen in der Leber, kleineren Knoten in den Pleuren und einem solchen in der Lunge, aber ohne jeden Zerfall der Neubildung und ohne sonstige Lungenerkrankung mit ausgesprochenen Trommelschlägelfingern und allgemeiner hyperplastischer Periostitis der Röhrenknochen.

M. B. Schmidt hatte die Güte, mir noch weitere Daten über diesen Kasus mitzuteilen. Es handelte sich um einen 53jährigen Mann. Das primäre Sarkom stellte einen großen Knoten der rechten Halsseite dar, der einerseits die Haut emporhob und mit ihr verwachsen war, anderseits, unter den Sternokleidomastoideus reichend, die Supraklavikulargrube ausfüllte und in die Vena subclavia in Form eines 4 *cm* langen Thrombus einwuchs. Kleine sarkomatöse Drüsen in der rechten Achselhöhle, multiple Knoten in den Pleuren und der rechten Lungenspitze. Keine Spur von Zerfall in einem der Knoten. In der Lunge sonst nur frische Bronchitis und etwas Bronchopneumonie. Gehirn, Hypophyse, Schilddrüse normal. In der Leber große metastatische Tumoren mit Einbruch in einen Pfortaderast. In einer Niere und in beiden Nebennieren kleine Knötchen; einzelne retroperitoneale und mesenteriale Drüsen sarkomatös. Histologisch erwies sich der Tumor als Sarkom (kurze Spindelzellen, kein Retikulum).

Endlich wäre vielleicht noch (nach einem Referate des Neurologischen Zentralblattes 1901) folgender Fall von *Cotterill* anzuschließen: 19jähriger Patient wurde wegen periostalem Sarkom in der Mitte des Oberschenkels amputiert. Zwölf Monate später Rezidiv, darauf Exartikulation im Hüftgelenk. In der Rekonvaleszenz Symptome, die auf Metastasen in der Lunge hinweisen. Gleichzeitig wurde eine allmählich zunehmende Verdickung und vermehrtes Längenwachstum beider Hände und des linken Fußes bemerkt, die den Veränderungen bei Akromegalie außerordentlich ähnlich waren. Die Untersuchung mit Röntgenstrahlen ergab, daß die Neubildung von Knochengewebe nur von der Diaphyse der Metakarpal- und Phalangealknochen ausging, während die Epiphysen frei blieben.

Wenn wir demnach die vorstehenden Fälle, die als Stütze für das Vorkommen von diffusen periostalen Knochenwucherungen bei malignen Neubildungen dienen, überblicken, so muß es uns bei den meist mangelhaften klinischen und noch mehr pathologisch-anatomischen Daten schier gerechtfertigt erscheinen, wenn *M. B. Schmidt* mit bezug auf diese Fälle die Ansicht ausspricht, ob denn diese Neubildungen überhaupt eine ursächliche Bedeutung für das Entstehen der Knochenveränderungen besitzen, zumal ja auch Beobachtungen vorliegen, wo das Bild der Osteoarthropathie ganz spontan, ohne



Grundleiden aufgetreten war *(Spielmann, Haushalter, Guérin* und *Etienne, Teleky)*. Jedenfalls scheint es vorläufig unmöglich zu sein, zwischen Knochenkrankheit und diesen verschiedenen Neubildungen ein Kausalverhältnis herzustellen.

Außer diesen anscheinend sämtlich zum Typus der Osteoarthropathie *(Marie-Bamberger)* gehörigen Systemerkrankungen der Knochen bei malignen Neubildungen sind in den letzten Jahren mehrere Beobachtungen von Pseudoleukämie *(Baumgarten)* und Leukämie *(Heuck, Schwarz, v. Jaksch, Schmorl)* mitgeteilt worden, wobei es zum Teil zu schweren sklerotischen Prozessen im Knochensystem, zum Teil aber auch vornehmlich zu multiplen Periostaffektionen ossifizierenden Charakters gekommen war. Weitaus in den Vordergrund trat diese ossifizierende Periostitis fast des ganzen Skelettes in dem *v. Jaksch*schen Fall: »Multiple Periostaffektion und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund.«

Da mit Rücksicht auf unseren Fall besonders diese diffuse hyperplastische Periostitis unser Interesse beansprucht, so möge hier nur der *v. Jaksch*sche Kasus genauer referiert werden.

Ein bis dahin gesundes 24jähriges Mädchen erkrankt im Februar 1900 unter stechenden Schmerzen in den Hand- und Fußgegelenken und in der rechten und linken Ferse.

Im Beginn der Beobachtung an der Klinik (28. Juli) — vorher war die Kranke einmal drei und einmal vier Wochen in einem Landesspitale — waren Symptome vorhanden, die an einen Gelenksrheumatismus mahnten; jedoch der schon damals bestehende Milztumor, ferner die Leukocytose und der einer myelogenen Leukämie entsprechende Blutbefund schlossen diese Annahme aus.

Es trat nun ein intermittierendes Fieber auf, das mit wenigen Ausnahmen während der ganzen Beobachtungszeit anhält. Es traten unter heftigen Schmerzen Verdickungen am linken Kalkaneus, Radius und der Ulna auf. Die periostalen Veränderungen wurden immer mächtiger, auch Humerus, Klavikula, die Basalphalangen der Hände, einige Metakarpus- und Metatarsusknochen, das Manubrium sterni, einige Rippen wurden unter großen Schmerzen von der Periostaffektion ergriffen.

Ohne in die Details des Blutbefundes näher eingehen zu können, sei nur vermerkt, daß die Leukocyten an Zahl abnahmen, es entsprach das Blutbild weder einer lymphatischen Leukämie noch vollkommen einer myelogenen Leukämie im Sinne *Ehrlichs*.

»Nachdem — allerdings nicht durch Zahlen belegt — eine Periode vorangegangen war, in welcher anscheinend die Eosinophilie

dominierte«, bestand in der späteren Beobachtungsperiode »eine hochgradige, progrediente, mononukleäre Neutrophilie, neben geringgradiger mononukleärer Eosinophilie.«

Bezüglich der roten Blutkörperchen »bestand eine progrediente Oligocythämie und Oligochromaemia rubra; ferner konstante Zunahme der Normoblasten und hochgradige Polychromasie«.

Die am 8. Februar 1901 von *Chiari* vorgenommene Obduktion ergab folgende pathologisch-anatomische Diagnose: Leucaemia. (Hyperplasia lymphatica lienis et medullae ossium. Intumescentia hepatis.) Anaemia et Hydrops universalis.

Hyperostosis ossium inflammatoria multiplex (claviculae d., humeri et radii utriusque et ulnae d., calcanei sin., metacarpi II, IV et V d., III et IV sin., phalangis I, digiti II, III, IV et V, manus d. et digiti III, manus sin. nec non metatarsi I et V sin.).

Während nun der Obduzent die Meinung äußerte, es handle sich um eine Leukämie mit bisher in dieser Form noch nicht beobachtetem Knochenbefund, schließt sich *v. Jaksch* dieser Ansicht nicht an, sondern glaubt, »daß wir einer neuen, bis jetzt nicht beschriebenen und nicht beobachteten Periostaffektion gegenüberstehen, welche er als Periostitis multiplex cum Myelocythaemia bezeichnen möchte und deren Kardinalsymptome sind: 1. multiple Periostitis, 2. Milztumor, 3. eigenartiger Blutbefund (Myelocythämie). Die Periostitis ist das Primäre, alle übrigen Veränderungen sind als sekundäre anzusehen.«

Bei den weittragenden Schlüssen, die *v. Jaksch* aus seinem Falle zu ziehen sich berechtigt hält, scheint es mir von Interesse zu sein, mitzuteilen, daß ich schon im Februar 1900 einen Fall beobachtete, der bezüglich Periostaffektion das Analogon des *v. Jaksch*schen darstellt, pathologisch-anatomisch jedoch eine ganz andere Kombination ergab.

Freilich verfüge ich gegenüber der *v. Jaksch*schen idealen klinischen Beobachtung nur über eine ganz mangelhafte Krankengeschichte, so daß mir z. B. über das Blut kein Befund vorliegt, aber schon die Tatsache, daß jene multiple Periostaffektion in meinem Falle mit einer anderen Neubildung, einem Karzinom vergesellschaftet war, scheint mir manchen Satz aus der *v. Jaksch*schen Mitteilung zweifelhaft machen zu wollen.

Die lange Zögerung der Publikation hat seinen Grund in dem Wunsche, durch einen etwaigen zweiten Fall irgendein sicheres ätiologisches Moment zutage fördern zu können; leider waren alle



meine Bestrebungen hinfällig, wiewohl alle Pseudoleukämien, Leukämien, Lymphosarkome sowie malignen Tumoren aufs genaueste bezüglich etwaiger Periostaffektionen untersucht wurden. Ich lasse meinen Fall folgen:

S. Otilie, 21jährige Dienstmagd, am 18. Oktober 1899 aufgenommen auf die chirurgische Abteilung des k. k. Elisabeth-Spitales.

Patientin bis vor einem Jahre stets gesund; in dieser Zeit trat unter Halsschmerzen Schwellung der Drüsen am Kieferwinkel auf. Dieselben vergrößerten sich allmählich bis zum heutigen Volumen.

Patientin hat bisher an keiner Lungenaffektion gelitten, ist auch hereditär nicht belastet.

Außer einer erschwerten Beweglichkeit des Kopfes fühlt die Kranke keine Beschwerden.

Status praesens: In der rechten Halsgegend vor und hinter dem Sternokleidomastoideus tastet man etwa fünf nuß- bis eigroße, anscheinend fluktuierende Drüsen. Auch in der linken Halsgegend sind einige vergrößerte Lymphdrüsen vorhanden.

Die an drei Lymphdrüsen rechterseits vorgenommene Inzision fördert keinen Eiter, sondern nur eine gallertartige Masse zutage.

Die histologische Untersuchung eines Stückchens Lymphdrüse ergibt die Diagnose: Hyperplasia gland. lymph. Unter steten Fiebererscheinungen (siehe Tabelle) wachsen die Lymphdrüsen des Halses, scheinen ineinander überzugehen und fühlen sich derber an.

8. November. Die Gegend der unteren Brust- und Lendenwirbel sehr druckschmerzhaft. Solutio Fowleri.

20. November. Die Drüsen vergrößern sich. Patientin hat heftige Schmerzen im rechten Ohr und Hinterhaupte. Morphiuminjektionen. Arsen fortgesetzt. Tod am 5. Februar 1900.[1])

Die am 6. Februar ausgeführte Obduktion ergab folgenden Befund:

Mittelgroße, grazil gebaute, abgemagerte Leiche.

Die Haut zeigt ein brünettes Kolorit und ist namentlich an den Warzenhöfen, um die Flanken, an der Beugeseite der oberen Extremitäten sowie der Oberschenkel dunkel pigmentiert.

Das Haupthaar ist schwarz, die Schamhaare dunkelbraun.

In beiden seitlichen Halsregionen sind tief in die Klavikulargruben, unter das Sternum und bis in die Achselhöhlen reichende, aus knolligen, derben Tumoren bestehende Pakete zu fühlen.

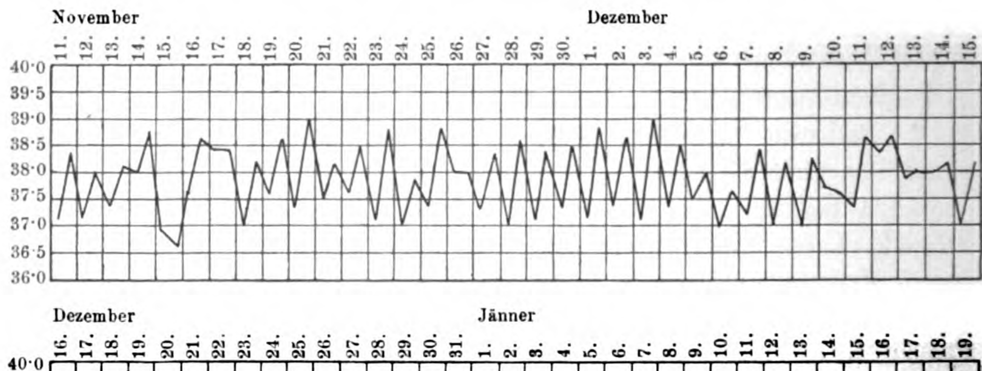
[1]) Nachträglich wurde in Erfahrung gebracht, daß Patientin so heftige Schmerzen, namentlich in der Kreuzbeingegend, hatte, daß sie selbst durch Morphium kaum bekämpft werden konnten.

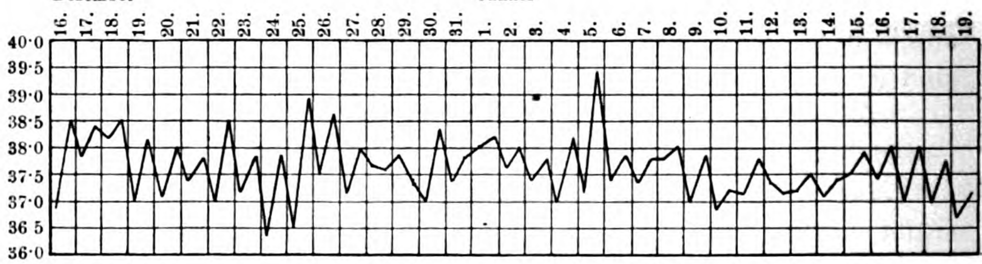


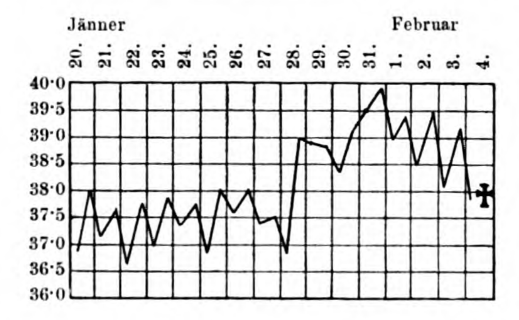
In der linken inframaxillaren Gegend findet sich eine strahlige Narbe.

Am Kreuzbein und an den Trochanteren kleine, kreisrunde Dekubitusgeschwüre.

Das Schädeldach ist symmetrisch, dolichozephal, die Nähte vollständig offen. An der Außenseite der Schädelknochen sieht man am







Stirnbein zwei, am rechten Seitenwandbein vier, am linken Schläfenbein zwei grauweißliche Herde, die sich nach Ablösung des Periostes als feine osteophytische Auflagerungen erweisen; nur der rechte Herd am Stirnbein hat ein leicht vorragendes, rauhes, feinhöckeriges Zentrum.

An der Innenseite des Schädeldaches finden sich sowohl an beiden Seitenwandbeinen wie am Stirnbein ausgebreitete, fast den ganzen Knochen überziehende, silberweißgrau glänzende, feinporöse Knochenauflagerungen.

Auch auf den die vordere Schädelgrube bildenden Knochen sieht man nach Entfernung der Dura harte, weißliche Auflagerungen.

Das Gehirn ist normal.

Die Hypophyse normal groß und beschaffen.

Nach Abpräparierung der Haut des Halses erkennt man, daß die vorerwähnten höckerigen Tumoren sich aus zahlreichen vergrößerten,

meist derben und kleinen, von gelblichen trockenen Herden durchsetzten Lymphdrüsen zusammensetzen, zwischen denen aber wieder weiche, zerfließliche, ja selbst zum Teil vereiterte Drüsen vorkommen.

Beide Halsseiten, die Klavikulargruben, die Achselhöhlen sind sowohl in den oberflächlichen Schichten als auch in den tiefen Lagen bis an die Wirbelsäule heran von solchen Drüsen erfüllt. Die ödematösen Muskeln und die Nervenstränge sind auch von solchen Drüsenpaketen umscheidet, ihre Substanz selbst nicht infiltriert.

Die Schädelbasis wird durch einen Zirkularschnitt der Leiche entnommen.

Die hintere Rachenwand ist von einem aus rötlichen Massen bestehenden, herdweise nekrotisch zerfallenen, bis 2 *cm* dicken Aftergebiide eingenommen, das jedoch den Knochen intakt läßt.

Ösophagus, Trachea normal.

Die vordere Fläche der Cervikalwirbel ist von zahllosen vergrößerten, infiltrierten Drüsen bedeckt.

Schilddrüse vergrößert, kolloid; Thymus nicht vorhanden.

Beide Lungen sind frei, die Pleura der Unterlappen getrübt und von fibrinösen Auflagerungen bedeckt. In den Spitzen wie den bronchialen Drüsen keine tuberkulösen Herde.

Im Herzbeutel größere Mengen klarer Flüssigkeit; das Herz klein, braun; Klappenapparat zart.

Die Leber vergrößert, Konsistenz weich, azinöse Struktur sichtbar. An der Oberfläche des rechten Leberlappens ein linsengroßes, graues, homogenes, von der Umgebung scharf abgesetztes Knötchen.

Milz etwa um das Dreifache vergrößert, von rötlicher Färbung, Pulpa reichlich, weich vorquellend.

Nieren, Magen-, Darm- und Genitaltrakt normal.

Bei dem Versuche, die Bauchaorta von der Wirbelsäule abzupräparieren, stößt man auf einen Widerstand, der bedingt ist durch ein festes Verwachsensein des retroperitonealen Bindegewebes, in dem zahlreiche vergrößerte, derbe Lymphdrüsen eingestreut sind, mit dem Periostüberzug der dorsalen und Lendenwirbel. Auch am Kreuzbein und längs der großen Beckengefäße sind vergrößerte, derbe, am Durchschnitte homogene Drüsen.

Nebennieren normal groß, blutreich; Ganglion coeliacum ganz eingebacken in derbes Gewebe.

Untersuchung der frischen Knochen.

Beide Oberschenkelknochen: Nach Entfernung der ödematösen Weichteile erscheint der ganzen Zirkumferenz derselben, mit Ausnahme des Halses, der Trochanteren und der distalen Epiphyse,

eine weiße, aus Bälkchen und Plättchen sich zusammensetzende. unebene, harte Knochenmasse aufgelagert, die von einem spärlichen sulzigen Gewebe bedeckt ist.

Am Längsschnitt sieht man das Knochenmark bald als Fett-, bald als rotes Mark. An einzelnen Stellen scheinen die Knochenbälkchen der Spongiosa vermehrt. Am proximalen Ende wird die Kortikalis von einer mantelartigen Knochenneubildung umscheidet; die neue Schicht ist oft 2 *mm* dick, zwischen ihr und dem alten Knochen ein feiner, rotgefärbter Markraum.

Rechte Tibia und Fibula: Die innere Fläche der Tibia zeigt normales Periost und glatte Oberfläche. Die äußere, aber namentlich die hintere Fläche ist mit Ausnahme der proximalen Epiphyse von reichlichen Knochenauflagerungen bedeckt, die in dem sukkulenten Periost liegen.

Das Wadenbein trägt nur in seinem Mittelstück, und hier namentlich an der der Tibia zugekehrten Seite reichliche osteophytische Auflagerungen. (Die Knochen der anderen Extremität werden nicht entnommen, doch fühlt man deutlich an den entsprechenden Stellen Verdickungen der Knochenoberfläche.)

Rechter Fuß: Sämtliche Knochen desselben zeigen an ihren dorsalen wie plantaren Flächen reichliche Auflagerungen. Periost festhaftend.

Beide Klavikulen haben im Mittelstück massige Auflagerungen; das Periost ist sulzig verdickt.

Am linken Oberarmknochen sind besonders an der hinteren Fläche osteophytische Massen zu sehen. Bei Eröffnung des rechten Ellbogengelenkes stößt man auf einen periartikulären Abszeß. Das Periost des Radiusköpfchens ist durch den Eiter abgehoben und die Beinhaut sowie das angrenzende Bindegewebe durch ein sulziges, gelbliches Exsudat infiltriert.

Auch der Humerus, Radius und die Ulna tragen periostale Auflagerungen.

Die Knochen der schmalen und an den Phalangen spitzen Hände lassen durch Abtastung keine Auflagerungen nachweisen.

Die Wirbel verhalten sich ungleichmäßig, bald scheinen sie frei von Osteophyten, bald zeigen sie massige, oft stalaktitenartig überhängende Knochenbalken; ihr Periost ist dann verdickt. Am durchsägten Wirbelkörper ist teilweise der Markraum von dichten Knochenbälkchen erfüllt. Auch die vordere Fläche des Kreuzbeins ist rauh, an den lateralen Massen sind reichliche Auflagerungen von Knochengewebe.

An den Knochen des weiten Beckens lassen sich nur in den Darmbeinschaufeln und um die Gelenkspfannen Rauhigkeiten nachweisen.



Die Rippen tragen nur an ihrer inneren Seite im Mittelstück osteophytische Auflagerungen.

Die Ober- und Unterkieferknochen zeigen normales Verhalten, es läßt sich keine Auflagerung durch Abtasten erkennen.

An den mazerierten Knochen, die sich durch eine außerordentliche Weiße auszeichnen, treten die osteophytischen, kalkweißen Auflagerungen noch deutlicher und ausgebreiteter zutage.

Linke Tibia: Bis auf eine einzige glatte Stelle der proximalen Epiphyse ist der ganze Knochen von einer rissigen, bis 2 *mm* dicken Schale umgeben, welche sich recht leicht von dem darunterliegenden alten, eine glatte Oberfläche zeigenden Knochen abheben läßt (Tafel XX).

Auch die Fibula ist bis auf das Gelenkende von wechselnd massigen Auflagerungen bedeckt.

Fußknochen: Vom Fersenbein sind nur die Gelenkflächen und Tuberositas calcanei frei von Osteophyten. Der Talus ist ganz glatt, normal. Das Kahnbein, die Keilbeine sowie das Os cuboideum an der oberen und hinteren Fläche von mäßig reichlichen Auflagerungen bedeckt. Die fünf Mittelfußknochen sind mit Ausnahme ihrer Gelenkflächen ganz eingehüllt von einem rissigen, rauhen Knochenmantel, der dem alten, oberflächlich glatten Knochen aufliegt. Von den Phalangen trägt nur die erste und zweite der großen Zehe, die dritte der zweiten, namentlich aber die erste der vierten Zehe reichlichen Osteophytbelag (Tafel XX und XXI).[1])

Sämtliche Wirbelkörper tragen auf ihren vorderen Flächen osteophytische Auflagerungen. Während diese aber an den unteren Hals- und oberen Dorsalwirbeln nur aus bald größeren, bald kleineren Knochenblättchen bestehen, nehmen sie an den Lendenwirbeln die ganze Fläche des Körpers ein und sind so mächtig, daß sie ganze Knochenspangen und Brücken bilden, wodurch es zwischen viertem und fünftem Lendenwirbel zu einer knöchernen Verwachsung gekommen ist (Tafel XIX). Auch die Querfortsätze zeigen Knochenauflagerungen von wechselnder Intensität. Hintere Fläche und Processi spinosi sind fast frei hiervon. Die Markhöhlen sind zum Teil sklerosiert.

Das Kreuzbein ist nur an der vorderen Fläche, namentlich in seinen oberen Anteilen von reichlichen Osteophyten bedeckt.

---

[1]) Das vom mazerierten Fußskelett (Tafel XXI) aufgenommene (Röntgeninstitut Dozent Dr. *Kienböck*) Röntgenbild zeigt sehr deutlich die schleierartigen Auflagerungen, die jedoch durch eine scharfe, leere Zone von dem alten Knochen getrennt sind. (Nach der Ansicht *Kienböcks* ein Zeichen, daß sie mit der Kortikalschicht in keinem Zusammenhang stehen.)



Beckenknochen: Die innere Fläche beider Darmbeinschaufeln ist bis auf einige Stellen an der Krista von zartem, weißem, von zahlreichen Gefäßfurchen durchzogenem Osteophyt überzogen. Dagegen sind die inneren Partien des Os ischii und pubis fast ganz glatt. Überaus reichlich sind die Auflagerungen an den die Gelenkpfannen umsäumenden Knochenanteilen (Tafel XIX und XXI).

Auch die Knochen der oberen Extremitäten lassen massige Osteophyten erkennen.

Beide Humeri zeigen identischen Befund. Am Kopf sind entsprechend den beiden Tuberkula und dem Sulcus intertubercularis die meisten Auflagerungen. Das ganze Mittelstück ist bis auf eine Stelle vorne von Osteophyten bedeckt, die namentlich an den Ansatzstellen des Caput ext. und int. des Trizeps eine Mächtigkeit von 2 *mm* erreichen. Auch die beiden Kondylen sowie die Peripherie der Fovea supratrochlearis sind reichlich von knöchernen Auflagerungen bedeckt.

Auch die rechte Ulna ist in ihrem ganzen Verlauf von üppigem, rauhem Osteophyt überzogen und das rechte Schlüsselbein trägt namentlich an seinem akromialen und sternalen Ende bis zu 0·5 *mm* dicke Auflagerungen, unter denen der alte Knochen mit glatter Oberfläche erscheint, dessen Markhöhle jedoch sklerotisch ist.

Wir lassen noch kurz den bakteriologischen wie histologischen Befund folgen.

Aus dem periartikulären Abszeß, den Lymphdrüsen des Halses, der Milz gehen zahlreiche Kolonien eines in morphologischer wie biologischer Beziehung dem Streptococcus pyogenes entsprechenden Kokkus auf.

Eine mit der vierten Generation der Reinkultur intraperitoneal geimpfte weiße Maus geht in zwölf Stunden ein. Im Peritoneum, Milz und Herzblut zahlreiche Kokken in kurzen Verbänden.

Die nach verschiedenen Methoden behandelten histologischen Präparate ergeben folgendes: Das Aftergebilde an der hinteren Rachenwand, dessen Oberfläche zerfallen ist, baut sich auf aus epithelgleichen polymorphen Zellen, die in bald breiteren, bald schmäleren Zügen zwischen dem aus spärlichen Fasernbündeln, Lymphocyten, stellenweise aus polynukleären Leukocyten bestehenden Grundgewebe zu sehen sind. Die Epithelzellen sind dort, wo sie in größeren Verbänden und Hohlräumen (Lymphbahnen) zu liegen kommen, ohne Verbindung von der Umgebung abgelöst und läßt sich zwischen ihnen keine Spur eines bindegewebigen Gerüstes (*Mallory*sche Tinktion) nachweisen.

In zahlreichen Kapillaren und kleineren Gefäßen Embolien *Gram*-positiver Kokken.



Sämtliche Drüsen des Halses, des Mediastinums und längs der Wirbelsäule sind durch Geschwulstmassen infiltriert und ist der epitheliale Charakter namentlich an den Randsinussen deutlich erkennbar. Auch im umgebenden Bindegewebe sind die Lymphbahnen durch Geschwulstzellen erfüllt.

Daneben zeigt ein großer Teil der Drüsen namentlich des Halses eine Überschwemmung mit *Gram*-positiven Kokken mit gleichzeitiger eiteriger Einschmelzung. Auch im Bindegewebe zahlreiche Kokken und zum Teil eiteriges, zum Teil seröses Exsudat.

Die Milz ist sehr blutreich: zahlreiche Gefäße von Kokkenhaufen verstopft. An einigen Partien macht es den Eindruck, als ob das Gewebe durch Geschwulstzellen infiltriert wäre; doch ist eine sichere Entscheidung nicht zu treffen.

Die makroskopisch vergrößerte Leber läßt an zahlreichen Stellen kleine Anhäufungen von Rundzellen und polynukleären Leukocyten erkennen; in den Gefäßen zahlreiche Leukocyten und stellenweise Kokkenembolien. Das kleine Knötchen an der Oberfläche setzt sich scharf von der Umgebung ab und besteht anscheinend aus Rundzellen, die in einem alveolären Gerüst liegen.

Das derbe, zum Teil auch sulzige, mit dem Periost der Wirbelkörper innig zusammenhängende Gewebe, das längs der ganzen Wirbelsäule sich ausbreitete, besteht aus einem meist sehr derben Bindegewebe, das nur stellenweise lockerer wird, dann von Leukocyten und massenhaften Kokkenhaufen durchsetzt ist.

In diesem von dem eigentlichen Periost nicht abgrenzbaren Gewebe liegen nun die wie gewöhnliche Knochen aussehenden, lamellierten osteophytischen Auflagerungen, deren Knochenbälkchen meist senkrecht zur Oberfläche des darunterliegenden Knochens steht und die ein meist fibröses Markgewebe einschließen.

Auch das sukkulente Periost anderer Knochen, wie des Femurs, der Tibia etc., zeigt rein bindegewebigen Charakter und sind auch die angrenzenden Muskeln in diesen Bindegewebsprozeß einbezogen. Frische Entzündungserscheinungen sind nicht vorhanden, auch keine Geschwulstelemente.

Nur an der Humerusepiphyse, wo makroskopisch schon ein periartikulärer Abszeß nachgewiesen werden konnte, ist das Periost eiterig infiltriert und von massenhaften Kokken durchsetzt.

Untersucht man eine Stelle (Femur) im Zusammenhang mit dem alten Knochen, so sieht man, wie der alten, unveränderten Kortikalis ein von spärlichen, zierlichen Knochenbälkchen durchsetzter lymphoider Markraum aufgelagert ist, auf welchem dann eine dichte



Schicht aus schmalen Knochenbalken bestehender, neugebildeter Knochen folgt, die noch vom Periost bedeckt ist.

Die zum Teil sklerosierten Wirbelkörper lassen eine Verengerung des Markraumes erkennen. Das Mark ist nur zum kleinen Teil lymphoid, meist ist es zellarm und von massenhaft freiem wie in Zellen eingeschlossenem gelben, eisenhaltigen Pigment durchsetzt. Ungemein reichlich sind auch Kokken vorhanden, derart, daß die Kapillaren des Markes ganz embolisiert erscheinen. Dagegen nur geringe oder keine Reaktion der Umgebung.

Das Mark der langen Röhrenknochen zeigt auch wechselnden Charakter, oft stark pigmentiert, zellarm. In einem Stückchen Mark, dessen genaue Provenienz aber nicht bekannt ist, ist eine kleine Partie von einer aus epithelialen Zellen bestehenden Aftermasse eingenommen; keine Knochenneubildung in deren Umgebung.

Überblicken wir kurz unseren Fall, so sehen wir ein 21jähriges Mädchen an einem Karzinom der hinteren Rachenwand erkrankt. Dasselbe infiltriert sämtliche Drüsen des Halses, des Mediastinums und des retroperitonealen Bindegewebes; metastasiert auch mit einem kleinen Knötchen in der Leber, infiltriert zum Teil auch wahrscheinlich die Milz.

Etwa ein Jahr nach der Erkrankung treten unter Fiebererscheinungen heftige Knochenschmerzen, namentlich an den Brust- und Lendenwirbeln auf und bei der Obduktion findet sich eine wahrscheinlich über das ganze Skelett verbreitete ossifizierende Periostitis; alle Knochen, die untersucht werden konnten, zeigen osteophytische Auflagerungen, oft in massiger Weise. Nur in einigen Wirbelkörpern sowie an einzelnen Stellen langer Röhrenknochen gesellt sich auch eine mäßige Sklerose der Spongiosa hinzu.

Dabei läßt sich aber nirgends ein Zusammenhang zwischen Karzinom und Periostaffektion ermitteln in dem Sinne, daß etwa Metastasen des Tumors das Periost zur Ossifikation gereizt hätten. An keiner Partie der Wirbelsäule, geschweige denn an den peripheren Knochen konnte am Periost, an den ossifizierten Stellen eine Neubildung weder makroskopisch noch mikroskopisch gefunden werden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Tumor und der Periosterkrankung, also etwa in der Art einer osteoplastischen Karzinose besteht sicher nicht. Das knochenproduzierende Periost ist nur verdickt, es ergeben sich nur Anhaltspunkte für eine chronische Entzündung desselben.

Wohl finden sich an einigen Stellen, z. B. am Knochenüberzug des Radiusköpfchens, und auch am Wirbelperiost frische eiterige Entzündungserscheinungen, doch sind dieselben nur lokal vorhanden

und bedingt durch Metastasen der etwa acht Tage vor dem Exitus einsetzenden Pyämie, die durch Infektion des primären zerfallenen Rachentumors durch Streptokokken entstanden ist, wobei zum Teil die Halsdrüsen eiterig infiltriert und abszediert werden und als deren Ausdruck in zahlreichen Organen, darunter auch im Knochenmark, eine embolische Verstopfung der Kapillaren und kleinen Gefäße durch Kokken zu sehen ist (postmortale Wucherung im Blute). Diese bakterielle Infektion kann wohl sicher nicht als ätiologischer Faktor für das Entstehen der diffusen ossifizierenden Periostitis verantwortlich gemacht werden.

Über das Verhalten des Blutes liegen keine klinischen Daten vor. Am Obduktionstisch war nichts Auffälliges; auch die histologischen Präparate zeigen diesbezüglich keine auffallenden Veränderungen. Daß jedoch ein Blutzerfall stattgefunden, konnte aus dem reichlichen Pigment in Milz und Knochenmark erschlossen werden, dürfte aber in der schweren Karzinose seine genügende Begründung finden.

Andere Momente, bei denen bisher ein Vorkommen einer allgemeinen ossifizierenden Periostitis nachgewiesen wurde, konnten nicht eruiert werden.

Es möge hier auch der Umstand hervorgehoben werden, daß in diesem Falle die Periostaffektion nicht dem Typus der Osteoarthropathie im Sinne *Maries* und *Bambergers* entsprach: keine Trommelschlegelfinger, keine tatzenartigen Hände oder Füße etc., dagegen mächtige Beteiligung der Wirbel, der Beckenknochen, während nach *Bamberger* bei jener Affektion eine Beteiligung der Wirbelsäule, der Knochen des Schulter- und Beckengürtels noch niemals beobachtet wurde. Der ossifizierende Periostprozeß scheint noch intensiver zu sein, sicher allgemeiner als bei jenen Erkrankungen.

Mit Bezug auf den *v. Jaksch*schen Fall dünkt mir der periostale Prozeß völlig identisch zu sein.

Da aber trotz derselben Periostaffektion doch in unserem Falle ein ganz anderes Krankheitsbild vorliegt, so scheint uns demnach, daß *v. Jaksch* zu weit gehende Schlüsse aus seiner isolierten Beobachtung gezogen hat und möchten wir uns auch bezüglich jenes Falles der Ansicht *Chiaris* zuneigen: Leukämie mit bisher noch nicht beobachtetem Knochenbefund[1]), und für unseren Fall: Karzinom, kombiniert mit einer bisher noch nicht beobachteten diffusen ossifizierenden Periostitis.

[1]) Auch *Türk* äußerte gelegentlich der Vorstellung eines Falles von myeloider Leukämie mit atypischem (»submyelämischen«) Blutbefunde (Gesellschaft für innere Medizin in Wien, Sitzung vom 5. Mai 1904), daß auch er bei Kenntnis der anatomischen wie auch der Blutpräparate des *v. Jaksch*schen Falles denselben als myeloide Leukämie auffasse.



Halten wir demnach die in diesen beiden Fällen beobachtete Knochenaffektion vorläufig als ganz ungeklärt, so möchten wir es uns doch nicht versagen, in ganz unverbindlicher Weise auf einen Umstand hinzuweisen, der vielleicht zu einem Verständnis derartiger Prozesse führen könnte, zumal ja in Hinkunft die Röntgenuntersuchung leicht über solche Vorgänge am Knochen aufklären würde.

Schon *M. B. Schmidt* schließt bei der zusammenfassenden Besprechung der diffusen hyperplastischen Periostitis in den *Lubarsch-Ostertag*schen Ergebnissen diesen Prozessen die durch chronische Phosphor- und Arsenvergiftung beobachteten Knochenveränderungen an, zitiert die Beobachtung *Roses* in seiner Arbeit »Über tertiären Phosphorismus«, bei der, abgesehen von einer alten Kieferperiostitis, die Schäfte aller Röhrenknochen verdickt und die Markhöhlen eingeengt waren; ferner die *Wegners*, wo bei einem 18jährigen Manne, der seit vielen Jahren in einer Phosphorfabrik gearbeitet hatte und der an Pyämie zugrunde gegangen war, sich bei der Mazeration eine geringe allgemeine Hyperostose des Schädels, leichte ossifizierende Periostitis am Alveolarrande beider Kiefer bei intakten Zähnen, relativ starke osteoporotische Auflagerungsschichten in den Epi- und Apophysen der Extremitätenknochen fanden. Auch verteidigt er gegenüber *Kissel* die auch durch die neueren Experimente von *Miwa* und *Stöltzner* bestätigten experimentellen Versuche *Wegners* über den Einfluß des Phosphors auf den Organismus.

Ähnliche Ergebnisse sind ja auch für das Arsen durch *Gies* bekannt geworden; auch bei chronischer experimenteller Arsenvergiftung war das Knochenwachstum epiphysär wie periostal enorm gesteigert, die Spongiosa wurde eine kompakte, solide Knochenmasse.

Freilich wechselten die Resultate ungemein je nach dem Alter des Tieres und der gewählten Tierspezies.

Jedenfalls aber ist für Phosphor und Arsen bei Mensch und Tier eine zur Knochenproduktion reizende Wirkung erwiesen, und zwar sind sie, wie *Wegner* sich ausdrückt, in fast homöopathischen Dosen und nach *Gies* in den minimalsten Mengen (Arsen) wirksam.

Und nun hören wir in unserer dürftigen Krankengeschichte, daß bei unserer Kranken wahrscheinlich schon seit einem Jahre das Karzinom besteht und bei ihrer Aufnahme am 18. Oktober die Halsdrüsen vergrößert waren, ohne daß die Patientin weitere Beschwerden fühlte. Nach dem Ergebnisse der an einer exstirpierten Drüse vorgenommenen histologischen Untersuchungen — Hyperplasia gland. lymph. — wird Solutio Fowleri gegeben. Am 8. November ist vermerkt: Die Gegend der unteren Brust- und Lendenwirbel sehr druckschmerzhaft;



am 20. November heftige Schmerzen im rechten Ohr und Hinterhaupt; Arsen fortgesetzt. Es konnte leider nicht genau eruiert werden, wieviel Arsen die Kranke bekommen, jedenfalls aber zeigte die Leiche als Ausdruck einer Arsenmelanose ein derartig brünettes Kolorit und braune Pigmentationen an den Warzenhöfen, an den Flanken, an der Beugeseite der oberen Extremitäten und der Oberschenkel, daß an einen Morbus Addisonii gedacht wurde, weshalb Nebennieren und Plexus solaris abpräpariert wurden, bei welcher Gelegenheit erst die schweren Veränderungen an den Wirbelknochen und weiterhin dem übrigen Skelette aufgedeckt wurden. Freilich ist ein Rückschluß auf die Menge des eingenommenen Arsens nicht gestattet, da Arsenmelanose nur bei bestimmten, vielleicht idiosynkrasischen Individuen aufzutreten pflegt.

Ob die Kranke bei der Aufnahme und vorher gefiebert, ist nicht bekannt, es liegt eben die Fieberkurve nur aus der Zeit der bereits bestehenden Knochenschmerzhaftigkeit vor.

Jedenfalls scheint die Periostaffektion erst etwa ein Jahr nach dem Krankheitsbeginn einzusetzen und zeitlich mit der Arsenmedikation zusammenzufallen.

Betrachten wir weiterhin den *v. Jaksch*schen Fall, so bestand bei der Aufnahme der Kranken am 23. Juli — sie war etwa im Februar erkrankt — bereits die Knochenschmerzhaftigkeit. Da aber die Patientin schon vorher in Landesspitälern verweilte und »nach der klinischen Beobachtung die Milz als das zuerst am meisten erkrankte Organ anzusehen ist, der Milztumor offenbar länger besteht als die Knochenaffektion« (*v. Jaksch*, S. 22), so ist bei der konstatierten Milz- und Lebervergrößerung (Leukämie oder Pseudoleukämie) die Annahme einer etwaigen Arsenmedikation in jenen Spitälern nicht ganz unwahrscheinlich. Auf der Klinik selbst wird zuerst antirheumatisch ordiniert, dann bekommt Patientin vom 19. August bis 29. Oktober aufsteigend 6 *mg* arseniksaures Kupfer pro die, das heißt eine Woche hindurch täglich eine Pille, dann zwei Pillen bis sechs Pillen à 0·001 arseniksauren Kupfers. Nach einer kurzen Pause werden vom 11. Dezember 1900 bis zum 13. Jänner 1901 der Kranken 57 *mg* Phosphor gegeben und vom 27. Jänner usque ad finem neuerdings Phosphorpillen bis 3 *mg* im Tage.

Beide Kranke, bei denen diese bisher nicht beobachtete multiple Periostaffektion zutage getreten war, haben demnach nicht geringe Arsen- respektive Arsen-Phosphordosen bekommen, und da wenigstens pathologisch-anatomisch ein Zusammenhang zwischen Grundkrankheit und Knochenaffektion nicht festgestellt werden konnte, die allgemeine

Ausbreitung des periostitischen Prozesses aber am ehesten mit der Einwirkung einer toxischen Noxe erklärt werden könnte, möchte uns die Konstruktion eines eventuellen Kausalnexus zwischen Medikation und den Knochenprozessen nicht absurd erscheinen, wobei selbstverständlich an eine gewisse höhere Reizbarkeit des Periostes dieser beiden jugendlichen, 21- respektive 24jährigen Individuen gedacht werden müßte.

Ich betone nochmals den fast völlig hypothetischen Charakter dieses Hinweises.

Literatur.

Bamberger, E. v., Über Knochenveränderungen bei chronischen Lungen- und Herzkrankheiten. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XVIII, S. 193.

Baumgarten. Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Sklerose. Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut Tübingen. Bd. II.

Elliot, Multiple Sarcomata associated with Osteitis deformans. The Lancet. 1888, vol. I, pag. 170.

Ewald, Diskussion über Akromegalie. Berliner klinische Wochenschrift. 1889, S. 238.

Gies, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Arsens auf den Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie. 1878.

Heuck, Zwei Fälle von Leukämie etc. Virchows Archiv. Bd. LXXVII.

Jaksch, R. v., Multiple Periostaffektion und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Zeitschrift für Heilkunde. 1901, Bd. XXII (N. F. Bd. II), Heft VIII und IX.

Jaksch, R. v., Multiple Periostaffektion etc. Prager medizinische Wochenschrift. 1901, Bd. XXVI.

Kalindero N., Sur l'acromégalie. La Roumaine méd. 1894, pag. 65.

Kissel A., Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Knochen wachsender Tiere unter dem Einflusse minimaler Phosphordosen. Virchows Archiv. Bd. CXLIV.

Marie P., De l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique. Arch. de méd. expérim. 1891; und Revue de médic. 1890.

Miwa und *Stöltzner*, Jahrbuch der Kinderheilkunde. 1898, Bd. XLVII.

Saundbg R., A Case of Acromegaly. Brit. med. Journal. 1888, vol. II, pag. 941 und 1889, vol. I, pag. 597.

Schmidt M. B., Die allgemeine hyperplastische Periostitis und Osteitis. Lubarsch-Ostertag. V. Jahrgang.

Schmorl, Leukämie mit Ausgang in Sklerose. Münchener medizinische Wochenschrift. 1904, Nr. 12, S. 537.

Schwarz E., Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Sklerose. Zeitschrift für Heilkunde. 1901, Bd. XXII, Heft XI.

Sternberg M., Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie.

Teleky L., Beiträge zur Lehre von der Osteoarthropathie hypertrophiante. Wiener klinische Wochenschrift. 1897, Nr. 6.

Wegner G., Über den Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv. Bd. LV.



(Aus dem Wiener pathologisch-anatomischen Institute [Vorstand: Hofrat Weichselbaum].)

Über Nebennierenkeime in der Leber.

Von

Dr. Edwin Beer
in New York.

(Mit 2 Figuren im Texte.)

Die Literatur über die verlagerten Nebennierenkeime hat allmählich großen Umfang angenommen. Das lebhafte Interesse, das der Forschung in dieser Richtung entgegengebracht wird, erklärt sich zum Teil daraus, daß man die Entstehung gewisser, wohlcharakterisierter Tumoren mit diesen »Keimen« in Zusammenhang bringt, zum Teil auch aus dem Umstande, daß die embryologischen Verhältnisse, die die Trennung dieser Keime von ihrem Mutterorgan verursachen, bisher noch nicht vollständig aufgeklärt erscheinen.

Ein besonderes Interesse beansprucht die anatomische Lokalisation dieser »Keime«.

Es ist bekannt, daß dieselben sowohl in und auf der Nebenniere selbst gefunden werden, wie auch an der Oberfläche und subkapsulär im Parenchym der Niere; weiters entlang der Vena spermatica, im Ligamentum latum uteri, in der Nachbarschaft des männlichen Genitales, und zwar insbesondere der Epididymis und dem Samenstrange angelagert.

Schmorl[1]) lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf eine weitere Fundstätte dieser »Keime«, nämlich die Leber. Er untersuchte 510 Lebern und fand viermal Nebennierengewebe in diesem Organ. In einem fünften Fall fand er einen adenomatösen Tumor, der sich aus einem solchen »Keime« in der Leber entwickelt hatte.

Oberndorfer[2]) hat einen Fall mitgeteilt, bei welchem er einen Nebennierenkeim in der Leber gefunden zu haben glaubt; da aber

[1]) Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie. 1891, Bd. IX.

[2]) Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1900, Nr. 5.



das ganze Gebilde von »dicken fibrösen Septen« durchzogen, die Kapsel enorm verdickt war und die Leber mit der Nebenniere außerordentlich innig zusammenhing, wird die Deutung dieses Falles vielleicht nicht einwandsfrei sein und ließe sich in diesem Falle vielleicht an eine unter pathologischen Umständen entstandene Versprengung von Nebennierengewebe denken.

Pepère [1]) berichtet in einer umfangreichen Arbeit über einen sehr eigentümlich gebauten Lebertumor, dessen Histogenese er auf einen ins Leberparenchym versprengten Nebennierenkeim zurückführt.

Der Fall wäre ein besonders interessantes Novum, da er einen malignen Tumor betrifft, der im linken Leberlappen seinen Ursprung nahm und Metastasen setzte. *Pepère* denkt insbesondere an eine Beziehung der Herkunft des Tumors zur Marksubstanz der Nebenniere.

Eine kritische Besprechung der letzteren wie mancher anderer Einzelheit der Arbeit *Pepères* muß ich mir im engen Rahmen dieser Publikation versagen und beschränke mich darauf, hinzuweisen, daß mir die Möglichkeit der Abstammung des Tumors vom Lebergewebe selbst nicht ausgeschlossen erscheint.

Außer den drei angeführten Publikationen konnte ich nichts über Nebenniereneinschlüsse der Leber in der Literatur auffinden. Es erschien mir darum der Mühe wert, der Frage der Häufigkeit des Vorkommens solcher Einschlüsse nachzugehen, und ich untersuchte systematisch eine Serie von 150 Lebern auf ihren Gehalt an Nebennierenkeimen.

In diesen 150 Fällen habe ich die gesamten oberflächlichen Anteile des Leberparenchyms sorgfältigst untersucht und jede einigermaßen verdächtige Stelle exzidiert. Die entnommenen Stückchen wurden in toto gefärbt und dann in Serienschnitte zerlegt.

Auf diese Weise habe ich über 80 verschiedene solche Gewebsstücke entnommen und untersucht, aber nur in sechs Fällen konnte ich Nebennierengewebe nachweisen. Die Mehrzahl der gefundenen »Keime« war so typisch, daß sie schon makroskopisch diagnostiziert werden konnten. Zwei Präparate konnte man mit freiem Auge nicht sicher als »Nebennierenkeime« erkennen, erst die mikroskopische Untersuchung erbrachte den positiven Nachweis.

An den makroskopisch zweifelhaften Stellen, welche sich mikroskopisch als etwas anderes als Nebennierengewebe erwiesen, waren miliare Tuberkel ein häufiger Befund — auch bei Fehlen einer allgemeinen Miliartuberkulose; es handelt sich bei diesen vereinzelten

[1]) Archives de méd. expérim. et d'anat. path. 1902, vol. XIV.



Knötchen offenbar um ein Eindringen von Tuberkelbazillen vom Darme her auf dem Wege der Pfortaderverzweigung. Dieser Befund erscheint mir der Erwähnung wert und gibt die Möglichkeit zu bedenken, daß — bei der Häufigkeit, mit welcher ich solche vereinzelte Lebertuberkel fand — gelegentlich Tuberkelbazillen die Leberkapillaren passieren, auf diesem ungewöhnlichen Wege über das rechte Herz in den Lungenkreislauf gelangen und dort eine disseminierte Tuberkulose erzeugen könnten.

Andere häufige, aber weniger interessante Befunde in den ausgeschnittenen Stücken waren: umschriebene Fettinfiltration, kleine Nekrosenherde und auch Gefäßverdickungen im Bereiche der *Glisson*schen Kapsel.

Die »Keime« lagen fünfmal teilweise in, teilweise dicht unter der Leberkapsel. In vier Fällen handelte es sich um je einen »Keim«, in einem Falle lagen zwei knapp nebeneinander. (*Schmorl* berichtet ebenfalls über das multiple Vorkommen solcher »Keime« in der Leber.)

Die Größe dieser Bildungen wechselte um den Durchmesser einer Erbse, einzelne waren kleiner, andere etwas größer. Auf einem senkrecht zur Leberoberfläche geführten Schnitt erschienen sie elliptisch. Sie glichen im großen ganzen durchaus den Keimen in und an der Niere.

In allen meinen Fällen saßen die Einschlüsse am rechten Leberlappen, nahe der Stelle, wo sich die Nebenniere befindet, wie dies auch bei allen bisherigen Beschreibungen (mit Ausnahme des Tumors von *Pepère*) der Fall war. Einzelne meiner Fälle befanden sich in dem intraperitonealen Teile der Impressio suprarenalis, die anderen im extraperitonealen Anteile, in der Gegend des hinteren Leberrandes. In einem Falle lag der »Keim« im Leberparenchym und ein Azinus trennte ihn noch von der *Glisson*schen Kapsel.

In allen sechs Fällen war der Hauptteil der Nebenniere der Leber nicht adhärent und es waren keine Veränderungen entzündlicher Natur wie in *Oberndorfers* Fall vorhanden.

In einer Reihe von Fällen fand ich kleine Stücke von Nebennierengewebe an der Leberkapsel, aber es war für die makro- und mikroskopische Betrachtung klar, daß diese keine »Keime« waren, sondern kleine Partikel des Hauptorgans, welches an diesen Stellen der Leberkapsel so innig adhärierte, daß bei der Entnahme der Nebenniere die erwähnten Partikel, aus ihrem Verband mit der übrigen Nebennierenrinde gerissen, an der Leberoberfläche haften geblieben waren.

Alle meine Fälle betrafen Erwachsene.



In zwei Fällen *Schmorls* fand sich gleichzeitig mit Nebennieren-inklusionen der Leberkapsel Heterotopie der rechten Niere. Ich bin nicht in der Lage, darüber zu berichten, ob eine solche Kombination in meinen Fällen bestanden hat oder nicht, weil mir die für mich gesammelten Lebern ohne Angabe ihrer Provenienz zur Verfügung gestellt wurden. Doch hatte ich Gelegenheit, einer Anzahl von Obduktionen mit Heterotopie der Niere beizuwohnen, bei welchen ich niemals »Nebennierenkeime« in der Leber nachweisen konnte.

Fig. 1.



Vergr. 35 : 1.

Einige Worte werden genügen, um das mikroskopische Verhalten der in Rede stehenden Bildungen zu schildern.

Sie zeigten die typische Anordnung in verschieden große, säulenartige, untereinander so ziemlich parallel sich erstreckende Verbände polygonaler Zellen, die den Blutgefäßen direkt anlagen. Das Protoplasma der mehr oberflächlich gelagerten Zellen enthielt nur wenig Fett, während das der mehr gegen die Leber zu gelegenen honigwabenähnlich, von kleineren und kleinsten Fettröpfchen durchsetzt erschien. Die Zellen der letzteren Art färbten sich, wie dies ja auch in der Nebenniere die Regel ist, äußerst blaß.

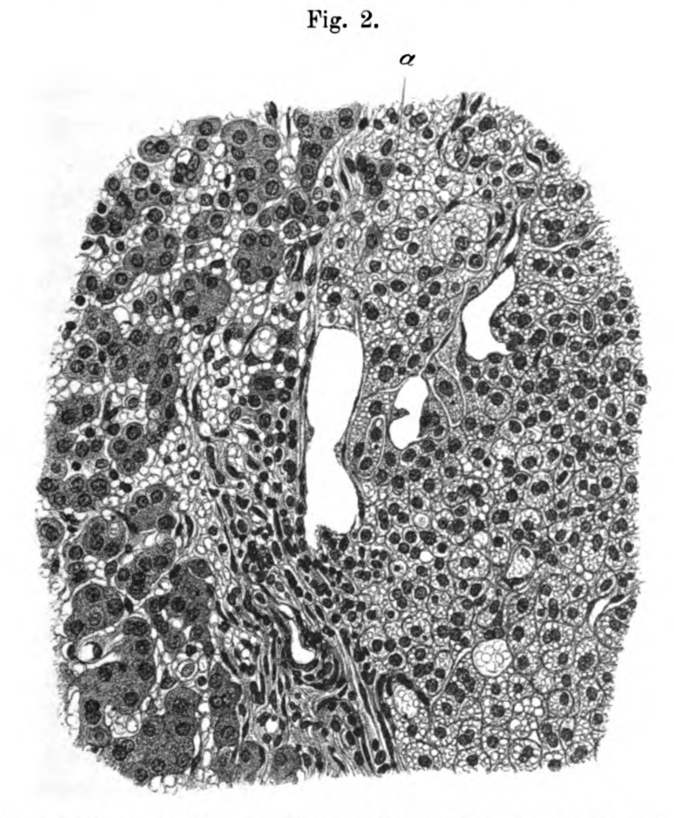
War eine Zona reticularis vorhanden, so lag sie dicht am Leberparenchym, nur durch eine dünne Bindegewebslage von diesem getrennt, und die knapp an dieser trennenden Kapsel gelagerten Nebennierenzellen enthielten sehr wenig Fett und ziemlich reichlich Pigment. Die Zellmassen, welche die Zona fasciculata formten, waren regelmäßig in senkrechter Anordnung zur Leberoberfläche zu sehen und zeigten in ihrem peripheren Teile nur eine geringe Neigung, eine Zona glomerulosa zu bilden.

In fünf Fällen war das Bild ziemlich übereinstimmend. Es befand sich hier der »Keim« in der *Glisson*schen Kapsel, so daß er

von einer mehr oder weniger dichten Hülle von fibrösem Bindegewebe fast allseitig umgeben war. Nur an vereinzelten Stellen war die bindegewebige Abgrenzung eine unvollkommene und an solchen war ein direkter Kontakt zwischen Leber- und Nebennierenzellen zu sehen (siehe Fig. 2, *a*).

Wenn solche Stellen kleinster Abgrenzungsdefekte Nebennierenpartien vom Typus der Retikularis betrafen, bereitete es oft wegen

Fig. 2.



Bei *a* unmittelbares Aneinandergrenzen von Leber- und Nierengewebe. Vergr. 310 : 1.

der großen Ähnlichkeit einerseits der Leberzellen, anderseits der Retikulariszellen (Ähnlichkeit in Form, Größe, Pigment- und Fettgehalt) beträchtliche Schwierigkeit, die beiden Elemente voneinander zu unterscheiden.

In einigen Präparaten waren zwischen *Glisson*scher Kapsel und Oberfläche des »Keimes« noch einzelne Leberzellen aufzufinden; in einem Falle fand ich im Bereiche des Anteils der *Glisson*schen Kapsel über dem Nebenniereneinschluß auch einen kleinen Gallengang (*Schmorls* Abbildung zeigt sehr deutlich ein ähnliches Verhalten).

Übereinstimmendes findet sich gelegentlich auch in Nebennierenkeimen in der Niere. Hier sieht man manchmal *Malpighi*sche Körperchen und auch Tubuli, mitunter auch Umwandlungsbilder letzterer in Zystchen in das versprengte Nebennierengewebe eingeschlossen.

In Fällen mit unvollständiger Kapsel läßt sich an eine Einwanderung dieser Leber- und Nierenelemente in die Inseln von Nebennierenparenchym denken, indem, wie *Schmorl* sagt, das Gewebe des Mutterorgans versucht, das fremde Gewebe auszustoßen. Bei ringsum in continuo vorhandener Kapsel wäre aber eine solche Erklärung für das Vorhandensein einzelner Leberelemente im Bereiche des Nebennierengewebes nicht haltbar. Tatsächlich fand ich ein solches Verhalten in einem Falle. *Ricker* berichtet Übereinstimmendes in seinen Untersuchungen über die Niere.

Wahrscheinlich kommen solche Bilder in der Weise zustande, wie es *Ricker* für die Niere vermutungsweise ausspricht, daß nämlich das Bindegewebe, welches die spätere umschließende Bindegewebshülle liefert, während seines Wachstums gleichzeitig mit dem Abschnitt der Nebennierenrinde auch einzelne Zellen des Nachbarorgans aus ihrem Verbande lockert. »Vielleicht löst gerade die zwischen beide Organe eindringende Kapsel ein in die Nebenniere gewachsenes Harnkanälchen vollends von seinem Mutterboden ab« (*Ricker* [1]).

Ein anderer möglicherweise bei der Verlagerung der »Nebennierenkeime« in Betracht kommender Faktor ist vielleicht in deren inniger Beziehung zu den größeren Blutgefäßen zu suchen, wie ich das auch in fünf meiner Fälle konstatieren konnte. (Auch *Pepère* hat das Eindringen vom Mutterorgan losgelöster Nebennierenteile in die Leber auf eine Wanderung, bedingt durch das Wachstum ursprünglich extrahepatischer Gefäße, welche diesen Bildungen innig anliegen, bezogen.)

So besaß z. B. in einem meiner Fälle das Nebennierengewebe keine Bindegewebskapsel, sondern war an zwei Seiten von zwei großen Gefäßen begrenzt, im übrigen stieß das Nebennierengewebe direkt an normales Lebergewebe. In anderen Fällen war die Insel von Nebennierenrinde an drei Seiten von *Glisson*scher Kapsel umgeben, gegen die Tiefe hin wurde sie durch eine größere Vene vom Leberparenchym geschieden.

Der Befund eines intraparenchymatösen Vorkommens von Nebennierenkeimen der Leber (der Fall von *Pepère* weist einen solchen auf und ich fand einmal das nämliche) dürfte auf einen kompli-

[1]) Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1896, Bd. VII, S. 363.



zierteren Bildungsmodus zurückzuführen sein. Eine Erklärung zu diesem Verhalten schien mir ein anderes Präparat zu liefern, in welchem sich die Leberzellen entlang der Peripherie des Keimes in die *Glisson*sche Kapsel vorgeschoben hatten und so in dünner und diskontinuierlicher Lage eine wenn auch unvollständige Umrandung desselben darstellten. So könnte auch das intraparenchymatöse Auftreten von Nebennierengewebsinseln• in der Leber als eine sekundäre Formation in dem Sinne gedeutet werden, daß durch Leberzellproliferation die Insel aus ihrer ursprünglichen oberflächlichen Lagerung scheinbar in die Tiefe des Parenchyms geriet. Auch für diese Einzelheit läßt sich eine Analogie aus dem Verhalten der Nebennierenkeime der Niere erbringen: Auch dort kommt es gelegentlich zu einer Verlagerung ursprünglich oberflächlich lokalisierter »Keime« im Laufe des späteren Nierenwachstums in die Tiefe, wenn nämlich die Versprengung gerade in die Einsenkung der Nierenoberfläche zwischen zwei benachbarte Reniculi stattgefunden hat; dieselben können im weiteren Entwicklungsverlauf über dem »Keim« miteinander verwachsen, in der reifen Niere liegt dann der Keim in der Tiefe des Rindenparenchyms, scheinbar weitab von der Oberfläche.

In *Schmorls* Abbildung eines »Nebennierenkeimes« in der Leber sind alle drei Schichten der Nebennierenrinde zu sehen; eine solche Vollständigkeit in der Nachahmung der Struktur des Mutterbodens war in keinem meiner Präparate anzutreffen. Die Mehrzahl derselben zeigt eine Zona fasciculata und eine Zona reticularis, zwei davon ausschließlich Zellverbände nach Art der Zona fasciculata. Niemals fand sich Markgewebe.

Wie eingangs gesagt, lege ich im vorliegenden hauptsächlich Wert auf den Nachweis, daß »Nebennierenkeime« in der Leber bei weitem nicht so selten sind, als man bisher annahm, nachdem ich sie in 4⁰/₀ der von mir daraufhin untersuchten Lebern gefunden habe. Wenn dieses Häufigkeitsverhältnis ihres Vorkommens annähernd Anspruch auf Allgemeingültigkeit hat, so ergibt sich die Notwendigkeit, bei allen primären Tumoren der Leber, deren anderweitige Histogenese nicht offenkundig ist, auch versprengte Nebennierenrindenanteile als eventuell in Frage kommendes Muttergewebe des betreffenden Neoplasmas in Erwägung zu ziehen. Im Sinne der *Grawitz*schen Auffassung der »hypernephroiden Tumoren der Niere« wäre ja ein Vorkommen analoger Geschwülste in der Leber in annähernd ähnlicher Häufigkeit a priori zu erwarten, und es ist eine befriedigende Erklärung



des Umstandes, daß die tatsächlichen Verhältnisse dieser theoretischen Erwartung nicht entsprechen, entschieden noch ausständig.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Hofrat *Weichselbaum* für die gütige Überlassung des Materiales und Herrn Dozenten Dr. *Stoerk* für dessen freundliche Unterstützung meinen besten Dank abzustatten.

Fig 7.

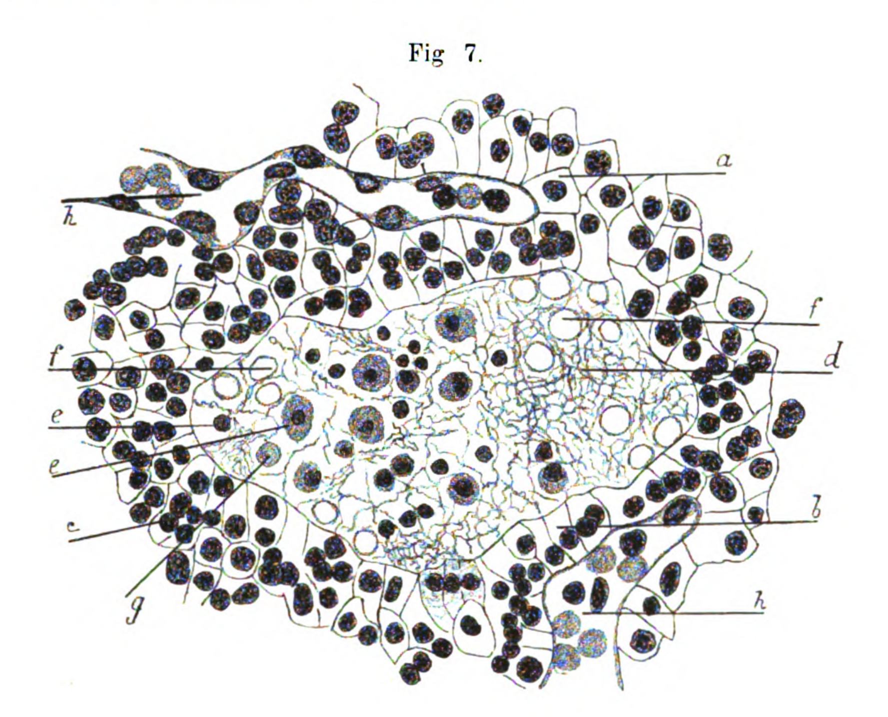
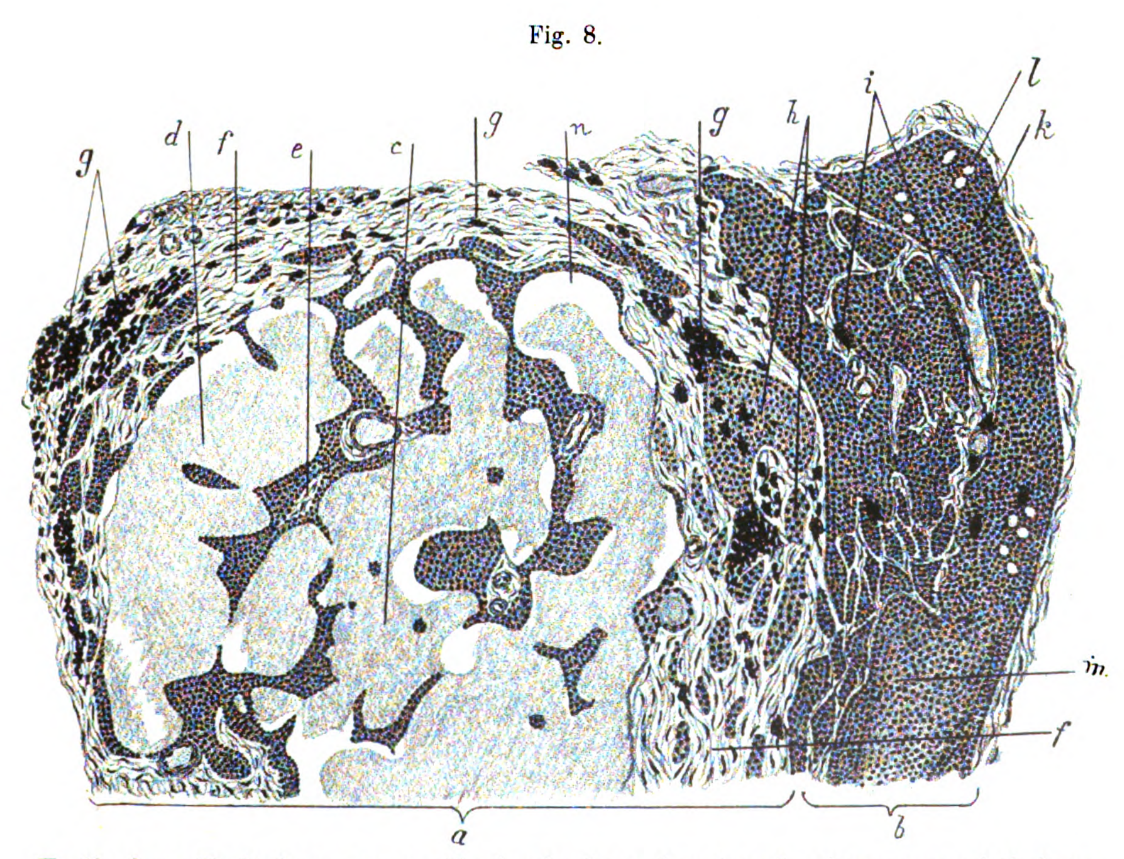


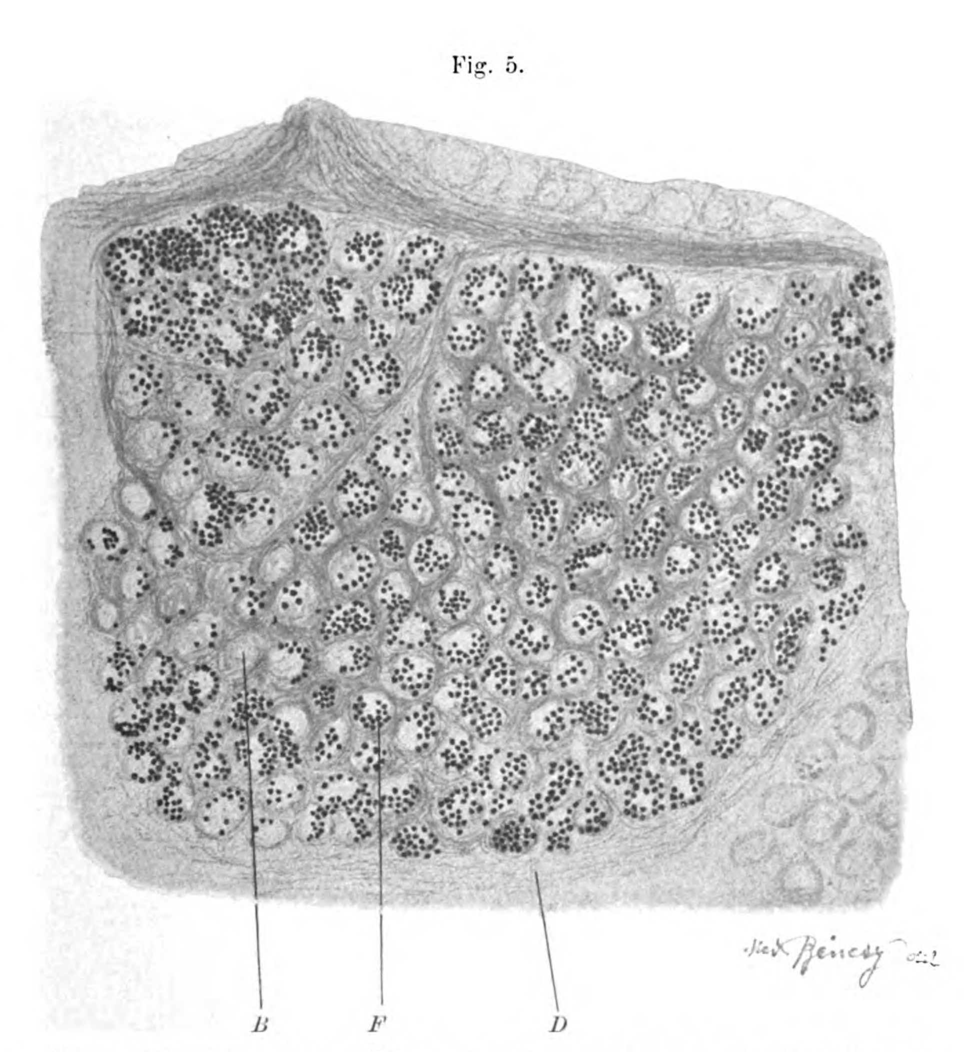
Fig. 8.



Erdheim: Beiträge zur pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen.

Chemigraphie von Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

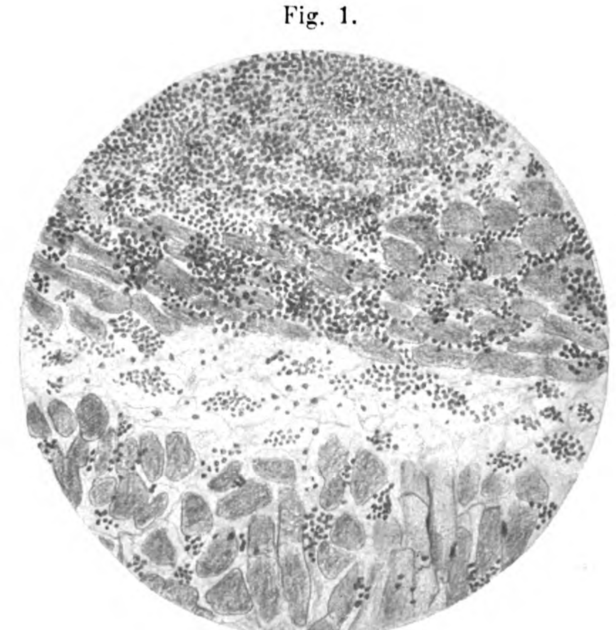
Fig. 5.



Hugo Raubitschek: Über die Brustdrüsen menschlicher Neugeborener.

Autotypie von Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

Fig. 1.



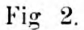
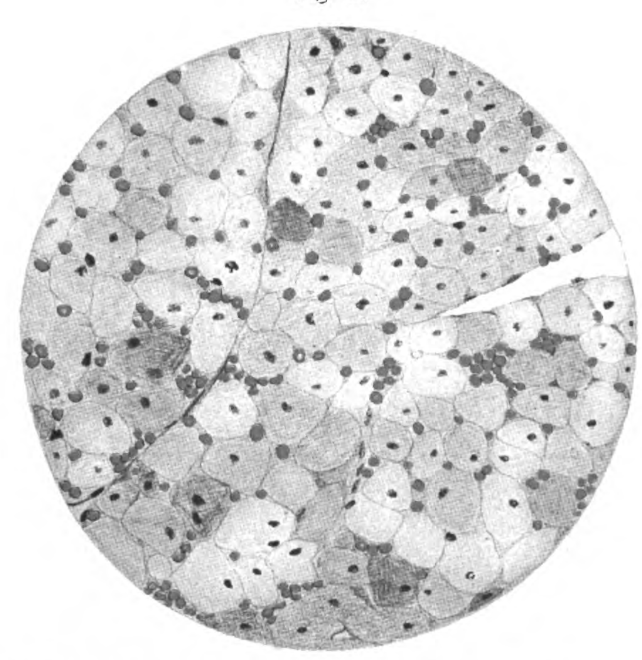


Fig 2.



Dömeny: Pathologisch-histologische Untersuchungen über die Veränderungen nach Einverleibung von Rauschbrandbazillen und Rauschbrandtoxin.

Autotypie von C. Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller. Wien und Leipzig.

Fig. 1.

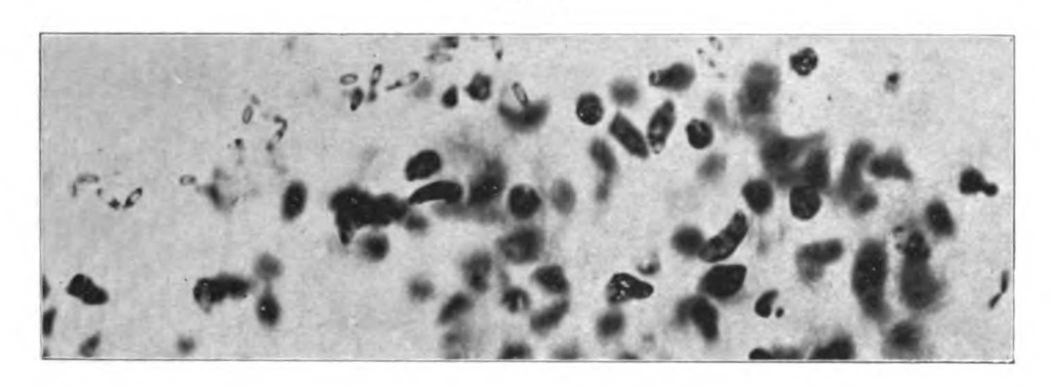
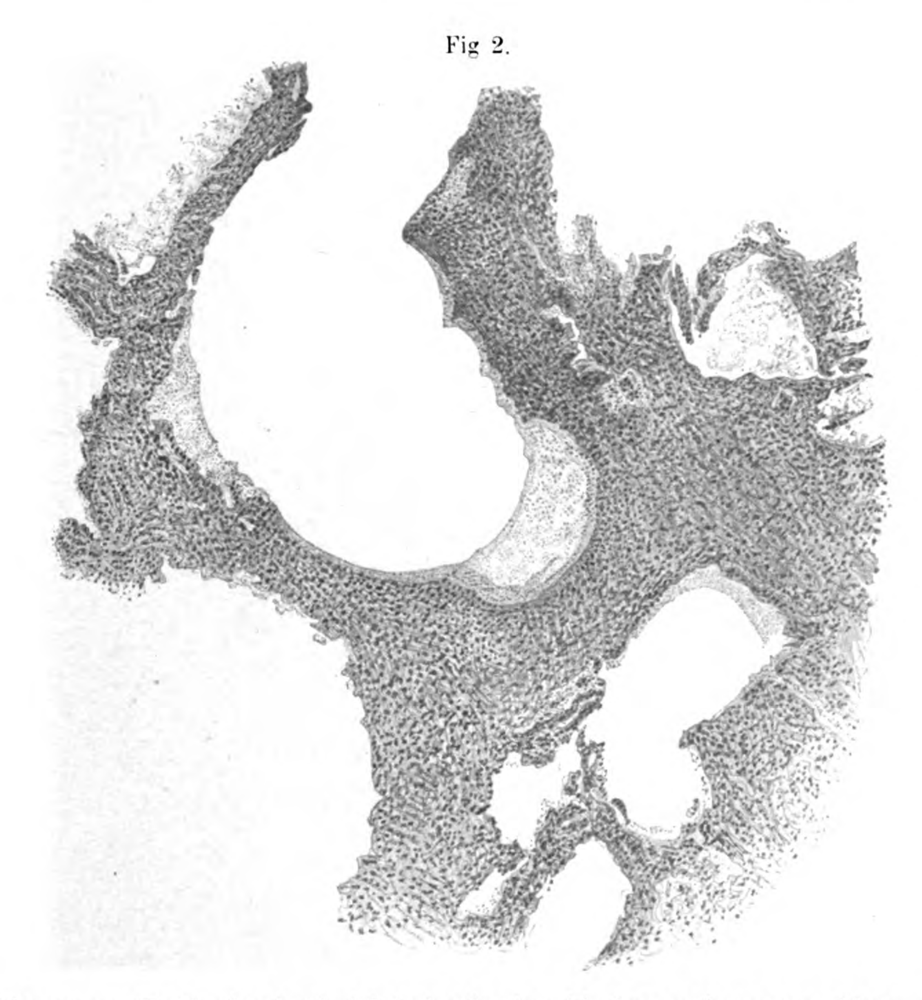


Fig 2.



Dömeny: Pathologisch-histologische Untersuchungen über die Veränderungen nach Einverleibung von Rauschbrandbazillen und Rauschbrandtoxin.

Autotypie von C. Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

Fig. 1.

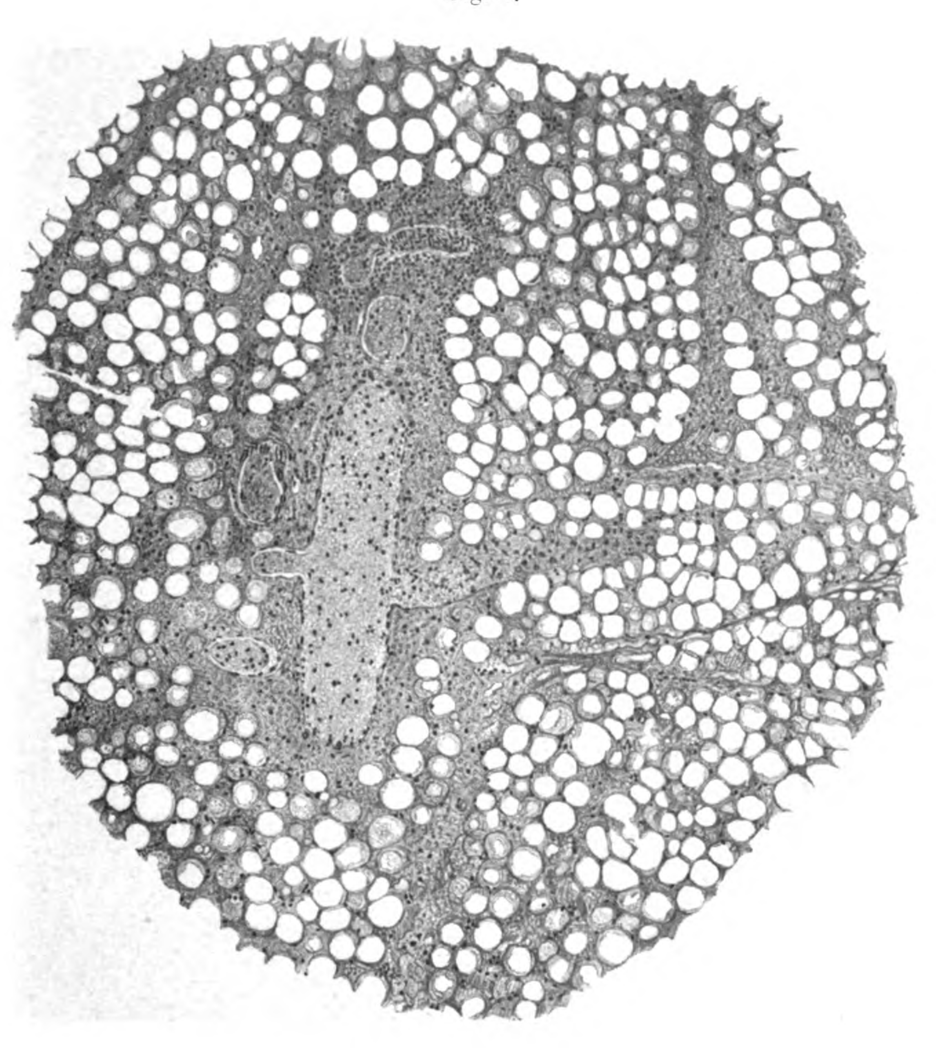
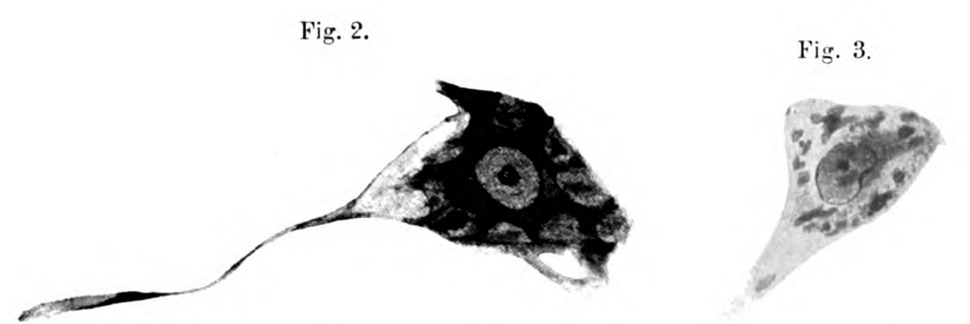


Fig. 2. Fig. 3.



Dömeny: Pathologisch-histologische Untersuchungen über die Veränderungen nach Einverleibung von Rauschbrandbazillen und Rauschbrandtoxin.

Autotypie von C. Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. v. EISELSBERG,
PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. M. LÖWIT, PROF. E. LUDWIG,
PROF. E. NEUSSER, PROF. R. PALTAUF, PROF. A. v. ROSTHORN,
PROF. L. v. SCHRÖTTER UND PROF. A. WEICHSELBAUM.

(REDAKTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXV. BAND (NEUE FOLGE, V. BAND), JAHRG. 1904, HEFT I.

ABT. F. PATH. ANATOMIE U. VERW. DISZIPLINEN, I. HEFT.

INHALT:



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1904.

Ausgegeben Jänner 1904.





Verzeichnis der Mitarbeiter:

Die **„ZEITSCHRIFT FÜR HEILKUNDE“** erscheint jährlich in 12 Heften von je zirka 5 Druckbogen Umfang.

Der **Abonnementspreis** für den Jahrgang (12 Hefte) beträgt ***K* 36.— = M. 30.—.**

Der Abonnementspreis für die **einzelnen Abteilungen**, und zwar:

Interne Medizin u. verw. Disziplinen (4 Hefte),
Chirurgie u. verw. Disziplinen (4 Hefte) und
Patholog. Anatomie u. verw. Disziplinen (4 Hefte),

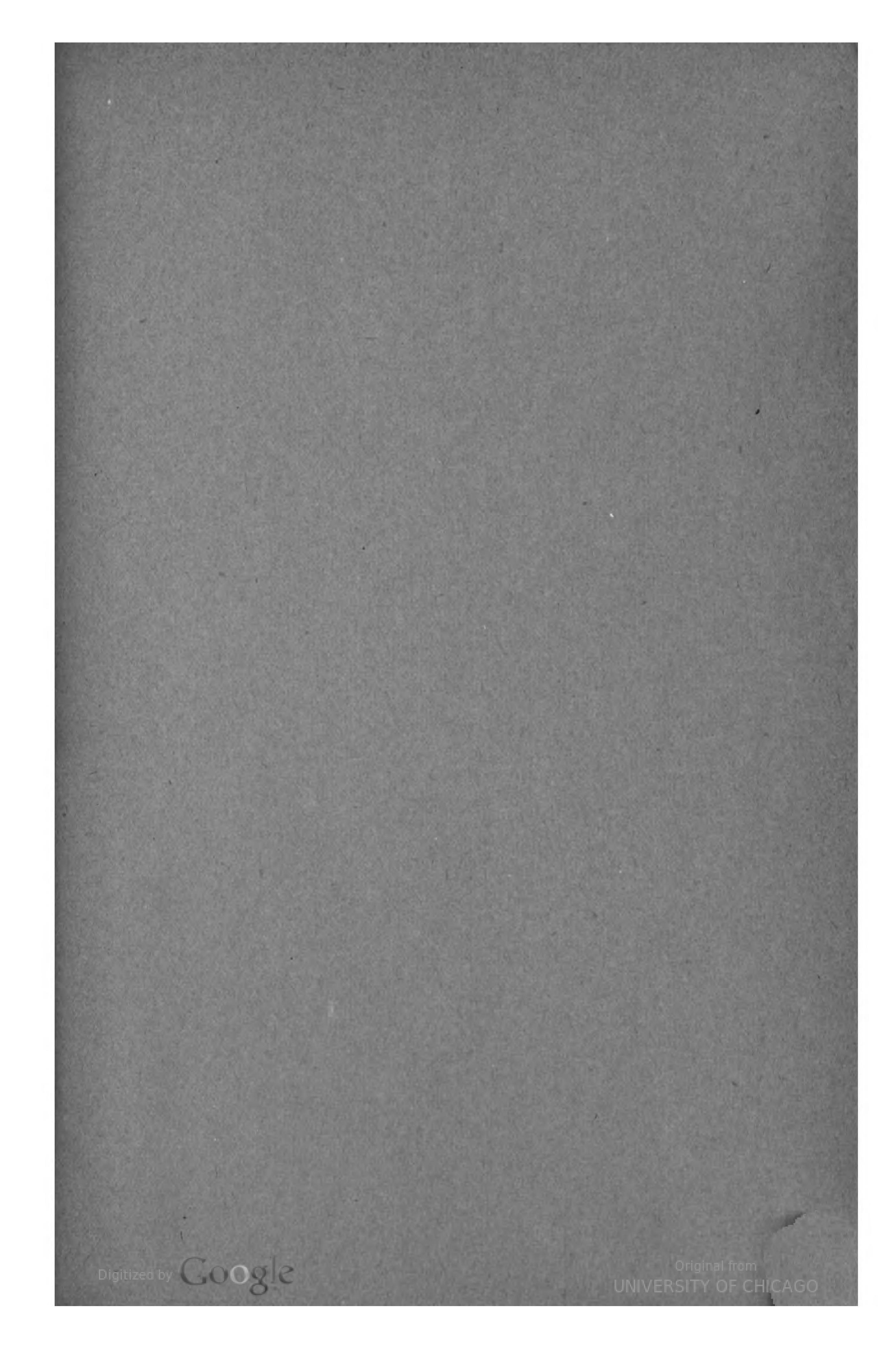
ist ***K* 12.— = M. 10.—** für jede Abteilung.

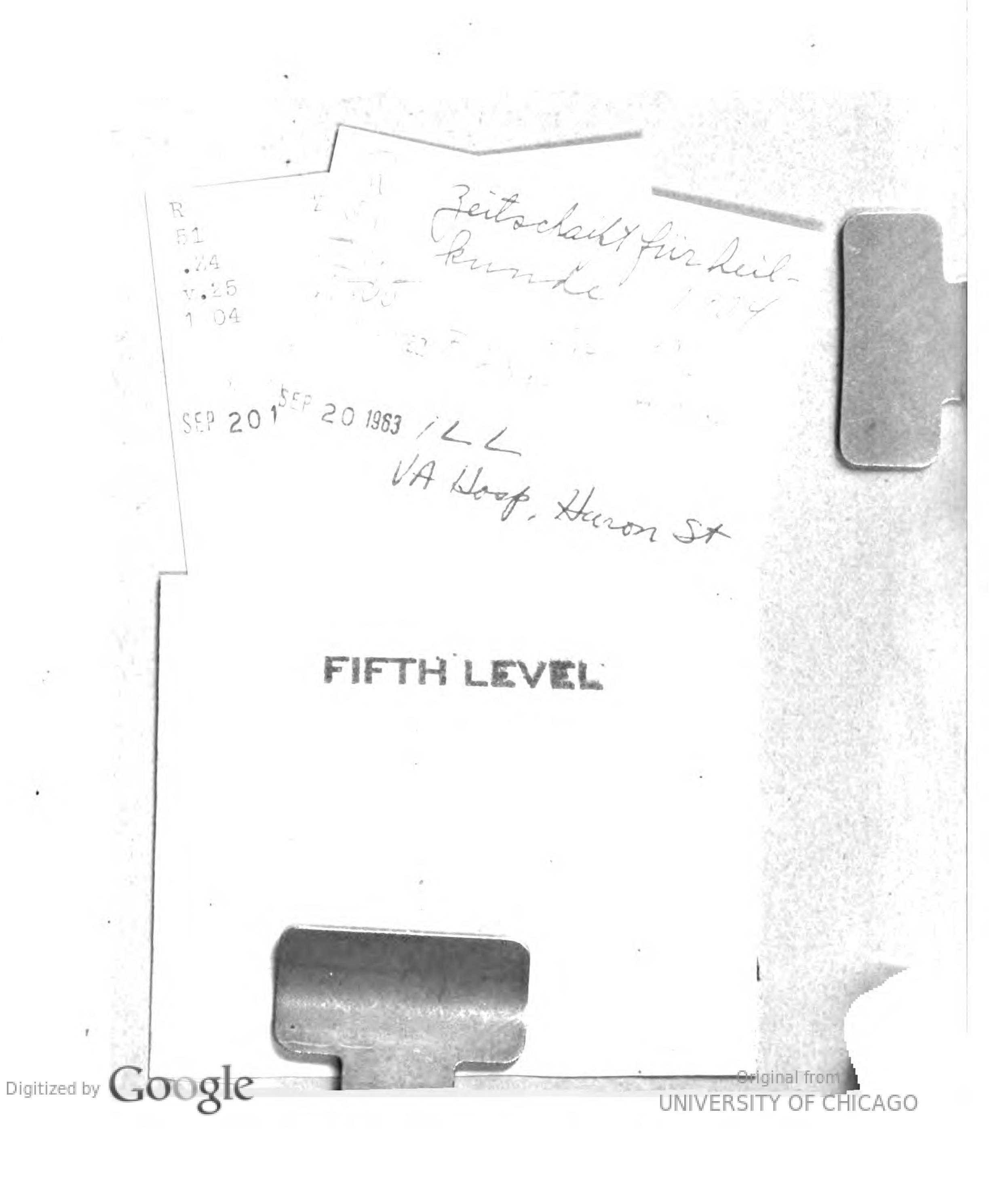
Zuschriften für die Redaktion sind zu richten an Herrn Professor **H. Chiari, Prag,** II. Krankenhausgasse 4.





Verantwortlicher Redakteur: **Ludwig Werner.** — Druck von **Friedrich Jasper in Wien.**




R
51
.Z4
v.25
1904
Zeitschrift für Heilkunde 1904
SEP 20 1963
ILL
VA Hosp. Huron St
FIFTH LEVEL